

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

32

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raymond, Daniel GORIN

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Décembre 1914, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ANÉMIES ÉRYTHROBLASTIQUES
CANCÉREUSES

Président : M. SOULA, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **GORIN.**

Prénoms : **Raymond, Daniel.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

GORIN (Raymond, Daniel). — Contribution à l'étude des Anémies érythroblastiques cancéreuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 120 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

GORIN (Raymond, Daniel). — Contribution à l'étude des Anémies érythroblastiques cancéreuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 120 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

GORIN (Raymond, Daniel). — Contribution à l'étude des Anémies érythroblastiques cancéreuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 120 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

GORIN (Raymond, Daniel). — Contribution à l'étude des Anémies érythroblastiques cancéreuses. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 120 p., 2 fig.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Raymond, Daniel GORIN

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 1^{er} Décembre 1914, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ANÉMIES ÉRYTHROBLASTIQUES
CANCÉREUSES

Président : M. SOULA, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	DOGNON.
	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	DE GENNES	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	JOANNON	Hygiène	
BESANÇON Justin..	Hydrologie.		LACOMME	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BOULIN	Pathologie	médicale.	LAVIER	Parasitologie.	
BROUET	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
CACHERA	Pathologie	médicale.	LENEGRE	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
COSTE	Pathologie	médicogicale.	MARCHAL	Pathologie	médicale.
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	MOUQUIN	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Pathologie	chirurgicale.
DESOILLE	— Médecine légale.		RENARD	Ophthalmologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RICHET	Physiologie.	
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie	chirurgicale.
FÈVRE	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-					
VILLARS	Anatomie	pathologique.			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie	Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	— Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie.	
FEITZ-BOYER ...	Pathologie	chirurgicale.	PIEDELIEVRE . . .	Médecine légale.	
			VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES .	
SEZARY		MOULONGUET .	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N... ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
H... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecoie a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153709_0048

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOULA

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER
Professeur de Clinique à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse, en hommage respectueux.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGOIRE (*in memoriam*),
MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY.

INTERNAT PROVISOIRE :

MONSIEUR LE DOCTEUR HAMBURGER.

INTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LIAN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TURPIN,
MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BOULIN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU,
MONSIEUR LE DOCTEUR DECOURT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR PASTEUR-VALLERY-RADOT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVALLIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

*Qui a bien voulu m'éclairer de ses
conseils au cours de ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEMAIRE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

A MONSIEUR LE DOCTEUR MALLARME

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine

*Pour l'aide amicale qu'il m'a ap-
portée.*

INTRODUCTION

Tout néoplasme peut, à un moment donné de son évolution, se compliquer d'anémie.

Celle-ci peut revêtir différents aspects :

1° Le plus fréquemment observé est celui d'une anémie simple, du type secondaire, hypochrome ou isochrome, descendant rarement au-dessous de 2.000.000, dont la ponction sternale montre ordinairement une réaction myéloïde banale, normoblastique, en général peu accentuée.

2° Mais, dans certains cas, l'anémie peut être beaucoup plus intense, le taux des globules rouges s'abaissant aux environs ou au-dessous de 1.000.000, ayant fait classiquement parler d'« anémie pernicieuse cancéreuse ». Malgré certaines analogies cliniques entre ces anémies cancéreuses et l'anémie pernicieuse ou maladie de BIERMER, il faut les séparer complètement. Parmi ces anémies cancéreuses graves à allure d'anémie pernicieuse :

Il en est d'hypochromes malignes.

Il en est d'hyperchromes et macrocytaires, avec parfois présence dans le milieu circulant de rares hématies nucléées.

Il en est enfin une variété peu fréquente et tout à fait particulière, ce sont les anémies érythroblastiques.

Ces anémies érythroblastiques d'origine néoplasique s'individualisent :

Hématologiquement par une réaction érythroblastique intense, associée à une myélocytémie plus discrète.

Anatomiquement par une métaplasie érythromyéloïde, non seulement de la moelle, mais encore de la rate et souvent même du foie.

Leur étiologie, enfin, est bien spéciale : elles sont la conséquence de l'envahissement diffus de la moelle osseuse par les métastases cancéreuses.

Ayant eu l'occasion d'observer dans le service du Professeur LOEPER une malade atteinte d'un cancer du pancréas avec métastases médullaires diffuses ayant déterminé une anémie, érythroblastique, nous nous sommes proposé :

De passer en revue les caractéristiques hématologiques et anatomiques de ce type d'anémie.

De discuter les hypothèses émises quant à son mécanisme physio-pathologique.

De préciser sa situation nosographique, en particulier ses rapports avec les myéloses érythrémiqes (Dr GUGLIELMO), avec lesquelles ce type d'anémie nous a paru présenter certaines analogies. Ceci nous a amené à rapprocher cette érythroblastose cancéreuse des érythroblastoses expérimentales, et plus précisément de celles qui ont été obtenues à partir des substances cancérigènes (Jean BERNARD, DE GAETANI et LANZA).

Nous avons ensuite envisagé les problèmes pathogéniques que soulèvent quelques observations d'érythromyélose aiguë survenue chez des cancéreux en dehors de toute carcinomatose médullaire évidente.

Pour terminer, enfin, nous avons brièvement passé en revue les quelques hypothèses que l'on a pu soulever pour expliquer le mécanisme biochimique de cette érythroblastose cancéreuse (LOEPER et MALLARMÉ).

HISTORIQUE

L'un des premiers travaux sur cette question appartient à EPSTEIN qui, en 1896, rapporte un cas de carcinomatose métastatique diffuse de la moelle avec apparition dans le milieu circulant de cellules nucléées de la série rouge.

HIRSCHFELD (1901), HOUSTON (1903), en rapportent de nouvelles observations.

En 1902, WEIL et CLERC, dans leur étude sur la splénomégalie avec anémie et myélémie rapprochent le tableau hématologique observé de la formule sanguine des cancers secondaires de la moelle osseuse mais ne se prononcent pas sur l'identité des deux syndrômes.

KURPJUWEIT (1903) pense que la formule sanguine permet de faire le diagnostic de métastases de la moelle osseuse.

LUZZATO (1908) attribue un rôle primordial à l'hémolyse dans la genèse du syndrome hématologique.

PARMENTIER et CHABROL (1909) apportent un nouveau cas d'anémie cancéreuse avec myélémie. Les constatations nécropsiques leur font envisager de nouvelles hypothèses pathogéniques (anémie par dyshématopoïèse).

MARCORELLES (1910), dans sa thèse « Anémie et cancer gastrique », étudie successivement les néoplasmes gastriques qui ne s'accompagnent pas de métastases et ceux qui s'en accompagnent. Il décrit aux premiers une anémie d'un type banal, aux seconds une anémie avec myélémie.

NAEGELI (1918) étudiant le diagnostic de l'anémie per-

nicieuse, confirme la valeur diagnostique de la myélémie et sépare déjà complètement ce type d'anémie néoplasique de la maladie de BIERMER.

RIEUX (1920), dans une étude d'ensemble sur les anémies cancéreuses, retrouve 19 cas d'anémie par métastases néoplasiques diffuses de la moelle osseuse.

RAGANEAU (1925), BEN RAÏS (1926), élèves de ROQUE, apportent dans leurs thèses une nouvelle observation. Ils insistent sur la viciation de l'hématopoïèse sous l'influence locale du cancer et rangent le tableau observé dans le cadre des anémies spléniques avec myélémie. (Syndrome de WEIL et CLERC).

Depuis, de nouvelles observations ont été publiées, parmi lesquelles nous citerons celles qui ont été rapportées en France par :

CARNOT, BÉNARD, BOLTANSKY (1927), LABBÉ, BOULIN, BESANÇON (1931), PAVIOT et LEVRAT (1934), LABBÉ et BALMUS (1935), FLEYS (1935), dans sa thèse sur le cancer de l'estomac à forme anémique, DUCUING, MILITZKY, MARQUES (1936), MERKLEN, GOUNELLE et WARTER (1937).

Mais tous ces auteurs, dans leurs descriptions hémato-logiques, parlent de la présence de normoblastes et de « mégalo-blastes », ce qui tend à créer une certaine confusion entre ce type d'anémie et l'anémie perniciose progressive (maladie de BIERMER) dont il faut la séparer complètement.

L'étude du myélogramme par ponction sternale a fourni de nouvelles précisions relatives à ces anémies par carcinomatose médullaire diffuse.

Cette étude de la ponction sternale des tumeurs osseuses faite à l'étranger par HENNING, QUENSEL, ROHR et HEGGLIN, FLEISCHNER, en France par MALLARMÉ, MALLET et LEFÈVRE, a permis de constater *in vivo* la présence de cellules cancéreuses au niveau des centres hémoformateurs et ceci même dans des cas où cliniquement et radiologiquement les os apparaissent intacts.

Elle a, d'autre part, permis d'étudier le comportement des éléments de la moelle au contact des cellules cancéreuses et suggéré à ROUX et HEGGELIN (1936), que l'hématopoïèse extra-médullaire jouait un rôle primordial dans la genèse de la myélémie.

L'existence possible de phénomènes hémolytiques intenses a été mise en évidence par CAROLI et LAVERGNE (1937), qui ont rapporté une observation d'anémie érythroblastique par carcinomatose médullaire avec ictère hémolytique.

Le dernier travail sur cette question est celui de PERROT (1938), élève d'AUBERTIN, qui consacre sa thèse à l'étude des formes diffuses des métastases ostéo-médullaires et de leurs manifestations hématologiques. Après avoir étudié les caractères cliniques et radiologiques de ces carcinomatoses diffuses, il leur décrit plusieurs types de modifications hématologiques : anémie avec myélémie, myélémie sans anémie, anémie sans myélémie. Il souligne que dans les cas d'anémie avec myélémie qu'il a rapportés, il n'a pas observé de mégalo blastes conformes à la description de NAEGELI, c'est-à-dire de cellules rouges nucléées caractéristiques de la maladie de BIERMER.

OBSERVATION (Service du Professeur LOEPER)

Madame L... Jeanne, âgée de 37 ans, est hospitalisée le 13 février 1939 pour un ictère fébrile avec des troubles importants de l'état général. Le début de l'affection semble remonter à un mois et demi environ. A cette époque la malade jusque-là bien portante a commencé à se sentir fatiguée, en même temps qu'elle perdait l'appétit et maigrissait. Au bout d'une semaine environ sont apparus des vomissements. Ces vomissements d'abord espacés sont devenus bientôt quotidiens.

La persistance et l'aggravation progressive de ces troubles ont amené la malade à consulter son médecin.

Sous l'influence d'une thérapeutique symptomatique, les vomissements cessèrent cependant que l'anorexie persistait et que la malade continuait à maigrir, cet amaigrissement se chiffrant par une perte de poids de 5 kilos en l'espace de trois semaines.

Quinze jours avant l'hospitalisation, apparition d'un ictère : la malade devient jaune, ses urines foncent, ses matières se décolorent. La survenue de cet ictère ne s'est accompagnée ni de douleurs, ni de prurit, depuis son début il n'a cessé de s'accroître régulièrement. Pendant la première semaine de son évolution, la malade est demeurée apyrétique, depuis 8 jours environ la température s'est élevée progressivement jusqu'à 38°5 où elle se maintient avec de légères oscillations.

Antécédents personnels. — Rien à signaler.

Examen. — On est devant une malade qui présente un ictère, de la fièvre, une atteinte profonde de l'état général.

Ce cas a déjà fait l'objet d'un article de MM. LOEPER, MALLARMÉ, BRAULT, dans la *Presse Médicale* du 5 août 1939.

L'ictère est très intense, la coloration des téguments est jaune franc, elle est généralisée.

Les urines sont foncées, couleur de bière brune, peu abondantes.

Les selles sont décolorées, il n'existe pas de diarrhée.

L'examen des urines montre la présence de sels et pigments biliaires en abondance. Au total, c'est un tableau d'ictère par rétention, mais un fait est assez remarquable, c'est l'absence totale de prurit.

L'état général de la malade semble profondément atteint, elle a perdu tout appétit, elle se plaint d'une lassitude extrême et son amaigrissement est évident, elle est déshydratée, sa peau garde le pli.

Il existe de la fièvre : la température à 38°8 au moment de l'admission se maintiendra au-dessus de 38° pendant toute l'évolution. Le pouls est rapide, à 120.

Cet ictère fébrile n'est pas douloureux.

A l'examen de l'abdomen :

Le foie apparaît augmenté de volume, débordant le rebord costal de trois travers de doigt. Sa surface est lisse, non douloureuse. La rate semble normale.

A gauche de l'abdomen, presque sur la ligne médiane, à la hauteur de l'ombilic, sur le flanc de la colonne vertébrale on perçoit une masse de la grosseur d'un poing, dure, non douloureuse, séparée par un sillon net du foie et de la rate. Au palper, cette masse est mobile dans le sens transversal, facilement délimitée, animée de battements, mais elle n'est pas pulsatile.

Le reste de l'examen ne montre que peu de chose :

L'examen pulmonaire est sensiblement normal : on ne note que quelques sibilants et ronchus.

Examen cardio-vasculaire : cœur normal, T.A. : 15-8.

Examen neurologique : normal.

Examens complémentaires :

Urines : sucre, albumine : 0.

Sels et pigments biliaires en abondance. Pas d'urobiline.

Cholémie : 330 mmgr. Choléémie : 63 mmgr. Urée : 0,42.

Hémoculture : négative. B.W. : négatif.

En résumé : c'est un tableau d'ictère par rétention, d'évolution progressive, continu, fébrile, mais non douloureux, associé à une tumeur abdominale, avec une atteinte profonde de l'état général, le diagnostic le plus vraisemblable est celui d'ictère néoplasique.

Pour compléter les examens, on demande une numération globulaire, une radiographie pulmonaire qui devaient fournir toutes deux des renseignements du plus haut intérêt.

Numération sanguine

Fait capital et inattendu, celle-ci devait révéler l'existence d'une anémie intense, masquée par l'ictère, et associée à une forte érythroblastose. Celle-ci fit envisager le diagnostic de carcinomatose médullaire que devait confirmer la ponction sternale en montrant la présence de cellules cancéreuses.

La numération globulaire a donné les résultats suivants :

Globules rouges	1.880.000
Globules blancs	8.110
Hémoglobine	61 %
Valeur globulaire	1,4

Il existe de l'anisocytose, de la polychromatophilie, des érythrocytes avec débris nucléaires (corps de JOLLY, anneaux de CABOT), la poïkilocytose est très accentuée.

Formule leucocytaire (MALLARMÉ) :

Polynucléaires N.	51 %
— E.	5 %
— B.	3 %
Lymphocytes	12 %
Monocytes	9 %
Myéloblastes	4 %
Myélocytes	10 %
Métamyélocytes N.	6 %

Hématies nucléées : 67 % des leucocytes.

Ces hématies nucléées sont représentées par des érythroblastes de tout âge : les hématies nucléées mûres prédominent, ce sont

des normoblastes à protoplasme acidophile ou polychromatophile, à noyau pycnotique, mais on rencontre également des formes plus jeunes, érythroblastes à protoplasme basophile et même proérythroblastes.

A côté de ces éléments, en existent d'autres, atypiques, remarquables par leurs altérations variées : ce sont des paraérythroblastes. Une description détaillée de ces éléments sanguins sera donnée avec l'étude clinique générale du syndrome d'anémie érythroblastique par carcinomatose médullaire diffuse.

Ponction sternale (MALLARMÉ) :

Elle confirme la réaction érythroblastique du sang et montre la présence de cellules cancéreuses.

Sur les frottis de moelle, on trouve :

Polynucléaires N.	3 %
— E.	0 %
— B.	1 %
Métamyélocytes N.	4 %
Myélocytes N.	16 %
Proérythroblastes	20 %
Erythroblastes	43 %
Lymphocytes	2 %

L'aspect des érythroblastes est le même que dans le sang, mais au niveau de la moelle les formes jeunes, proérythroblastiques, sont beaucoup plus nombreuses.

$$\text{Rapport : } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0,38.$$

A côté de ces éléments, on rencontre au niveau de la moelle de grandes cellules isolées ou en amas, dont le pourtour est irrégulier, présentant des expansions. Leur protoplasme est basophile, certaines cellules contiennent des granulations oxyphiles, d'autres des vacuoles plus ou moins étendues.

Le noyau de ces cellules est volumineux et le protoplasma est peu étendu en comparaison de ce dernier.

Ces noyaux cellulaires sont souvent de forme irrégulière, ils sont riches en chromatine et celle-ci est finement dessinée. Les

noyaux de plusieurs cellules présentent des nucléoles plus ou moins volumineux, et l'on en compte jusqu'à 3 dans certaines cellules.

On note, enfin, l'existence de noyaux en mitose.

L'ensemble de ces caractères a permis d'affirmer qu'il s'agissait de cellules cancéreuses, mais les caractéristiques de ces dernières n'ont pas permis de préciser le siège de la néoplasie primitive.

On complète l'examen hématologique en étudiant :

Le temps de saignement : 3 minutes.

Le temps de coagulation : 9 minutes.

Le signe du lacet : négatif.

La résistance globulaire : H_1 : 5,5 — H_2 : 4,5 — H_3 : 3.

Examen radiographique :

La radiographie pulmonaire révèle la présence de multiples taches nodulaires égales entre elles, disséminées dans les deux champs pulmonaires, plus abondantes dans la région parahilaire, et respectant en partie les régions apicales, elles sont analogues à des granulations tuberculeuses mais plus grosses qu'elles. Cette image radiologique, ainsi que le vérifia l'autopsie, devait être interprétée comme le signe d'une granulie pulmonaire cancéreuse, conséquence de l'essaimage pulmonaire du néoplasme primitif.

Sur les clichés radiologiques, les os sont d'apparence normale (en particulier les clavicules, les côtes, les omoplates, la colonne dorsale) et rien radiologiquement ne permettait de soupçonner la carcinomatose médullaire qu'avait révélé la ponction sternale et que devait confirmer l'autopsie.

L'évolution fut rapidement fatale : l'état général de la malade ne cessa de décliner, dès le cinquième jour des taches ecchymotiques apparurent sur les bras et sur l'abdomen, le signe du lacet devint positif, cependant que la température restait élevée. Le sixième jour le coma s'installait et la mort survint le septième jour de l'entrée à l'hôpital.

Autopsie :

A l'ouverture de l'abdomen apparaît au-devant de l'aorte une masse importante dont la dissection est difficile car elle comprend

le pancréas qui est gros et des ganglions très volumineux qui atteignent la grosseur d'un œuf. Ces ganglions sont ceux des chaînes pré et latéro-aortiques. Le mésentère et le mésocolon sont également envahis, épaissis, infiltrés et leur sont littéralement soudés. La dissociation est difficile avec le duodénum et les autres segments intestinaux qui sont adhérents à cette masse. Les voies biliaires sont prises dans la néoformation et ne peuvent être disséquées. Au total, il s'agit d'une masse néoplasique, on pense qu'elle a pour point de départ le pancréas et que, de là, elle a envahi tous les organes avoisinants.

Le foie est volumineux, à sa surface et sur la coupe aucune métastase n'est visible. Il n'est d'ailleurs pas dur, mais surtout congestionné. La rate est de volume sensiblement normal, à la coupe, elle apparaît rouge sombre, ramollie et gorgée de sang. Elle n'est le siège d'aucune métastase macroscopiquement visible.

Les deux poumons sont parsemés d'une multitude de granulations de la grosseur d'une lentille, petites mais un peu inégales, de couleur jaune et entourées d'un halo hémorragique, on voit au voisinage du hile de gros ganglions trachéo-bronchiques.

Les reins, les capsules surrénales ne sont apparemment pas modifiés.

La moelle osseuse, dans les différents points du squelette où elle est prélevée (sternum, côtes, fémur), se montre à l'état de moelle rouge sans qu'il soit possible de déceler macroscopiquement son envahissement par le néoplasme.

Examen histologique

L'examen microscopique montre que cet énorme cancer est un épithélioma développé à la tête du pancréas, adhérent au duodénum, très riche en tissu fibreux, à boyaux cellulaires orientés en flots ou en cavités et revêtus de cellules cylindriques.

Foie : on constate à son niveau l'existence de quelques métastases seulement décelables microscopiquement. En dehors de ce fait, le parenchyme hépatique n'est pas modifié, on ne note pas en particulier à son niveau de métaplasie myéloïde.

La rate, au contraire, est le siège d'une réaction

myéloïde des plus nettes qui prédomine au niveau de la pulpe, caractérisée par la présence de foyers d'érythroblastes aux divers stades de leur évolution et auxquels s'associent des éléments jeunes de la lignée granulocytaire.

Moelle osseuse : l'examen histologique des différents fragments prélevés la montre en réaction érythroblastique avec les caractères que nous avons décrits à propos de la ponction sternale. On retrouve également des cellules cancéreuses témoins d'un envahissement que seul l'examen microscopique permettait de déceler.

Ganglions : on constate au niveau de certaines coupes une transformation myéloïde du tissu ganglionnaire.

Poumons : la granulie pulmonaire cancéreuse est formée de nodules de volume variable plus ou moins arrondis, souvent aussi on voit des cellules épithéliales dans des vaisseaux sanguins béants ou dilatés. Les normoblastes sont si abondants dans certaines zones pulmonaires qu'on peut penser également à une évolution myéloïde de ce tissu.

En résumé, la malade étudiée présentait un néoplasme pancréatique compliqué de métastases diffuses, du type granulique, ayant essaimé dans tout l'organisme et en particulier au niveau des poumons et de la moelle osseuse. L'atteinte de cette dernière ne fut décelable que microscopiquement. Les lésions affectaient seulement la substance médullaire, laissant intact l'os environnant.

Au contact même des cellules néoplasiques, la moelle apparaissait en pleine réaction érythroblastique, celle-ci débordait sur d'autres organes du système hémopoïétique : rate et ganglions, et même au delà : poumons.

Cette métaplasie érythroblastique développée sous l'influence du cancer rendait compte du syndrome hématologique observé, caractérisé par une anémie intense associée à une forte réaction érythroblastique constatée en dehors de toute hémorragie et allant de pair avec une réaction myéloblastique et myélocytaire d'intensité modérée.

ETIOLOGIE

Le syndrome d'anémie érythroblastique d'origine néoplasique est observé chez des sujets relativement jeunes. Sur 44 cas, 25 étaient âgés de moins de 45 ans.

Le sexe ne semble pas avoir une influence sur la fréquence de l'affection.

Le siège du cancer primitif est variable, sur 44 cas que nous avons étudiés, nous avons trouvé :

- 20 cancers de l'estomac.
- 12 cancers du sein.
- 4 sarcomes.
- 2 cancers de la prostate.
- 1 cancer du foie.
- 1 cancer du pancréas.
- 1 cancer intestinal.
- 1 cancer des voies biliaires.
- 1 cancer du poumon.
- 1 cancer de l'utérus.

C'est donc de beaucoup le cancer gastrique qui se complique le plus souvent d'anémie érythroblastique (45 % des cas) et ceci n'a rien pour surprendre puisque c'est lui qui se complique le plus souvent d'anémie.

ETUDE CLINIQUE

On est amené à examiner le malade dans des conditions variables :

Tantôt la néoplasie primitive domine le tableau clinique : elle est évidente, parfois même elle a été opérée. On pense alors systématiquement à rechercher des métastases et l'existence d'un syndrome anémique associé est un argument de plus pour en suspecter l'existence.

Tantôt le cancer primitif est latent, qu'il s'agisse d'un néoplasme gastrique, d'un néoplasme de la prostate (PERROT), du corps thyroïde (VAN BUCHEM et HENDRIKSEN), d'un épithélioma des voies biliaires intra-hépatiques (MERKLEN).

Le début est alors le plus souvent insidieux, marqué par l'apparition progressive de douleurs osseuses, de pâleur, de troubles de l'état général.

Plus rarement ce début est brusque et l'on voit se constituer en l'espace de quelques jours un tableau alarmant (observations de CAROLI et LAVERGNE, VAN BUCHEM et HENDRIKSEN).

Lorsque le syndrome clinique est au complet, c'est un tableau d'anémie grave :

Le malade est pâle, sa peau est blanc jaunâtre, ses muqueuses sont décolorées.

Il existe, en règle, une altération marquée de l'état général : le malade est fatigué, il a maigri, cet amaigrissement est important, se chiffrant le plus souvent par la perte de plusieurs kilogs en l'espace de quelques semaines.

La fièvre n'est pas rare, elle a été notée dans plusieurs observations et dans la nôtre en particulier. La température est alors souvent irrégulière, donnant parfois une allure infectieuse au tableau clinique.

Les hémorragies sont fréquentes, nous les avons retrouvées dans plus de 60 % des cas.

Nous ne parlons pas des hémorragies de cause locale en rapport avec la néoplasie primitive telles qu'hématémèse ou métrorragie, mais d'un syndrome hémorragique plus ou moins important marqué suivant les cas par la présence d'épistaxis (HOUSTON, CARNOT et BÉNARD, FLEYS, DELCOURT), de gengivorragies (FRESE, MACH et KLAGES, LABBÉ et BALMUS), de purpura (dans notre observation personnelle et dans celles de HOUSTON, HERZOG, KUGELMEIER, KURPJUWEIT, LABBÉ et BALMUS, VAN BUCHEM), d'hémorragies rétinienne (FRESE, HOUSTON, KURPJUWEIT), FRESE signale l'existence d'une hémorragie de l'oreille interne. FLEYS l'apparition d'hématomes aux points de piqûre. Il existait un véritable syndrome hémorragique dans les cas de SCHILDKNECHT, DÜNNER, MERKLEN.

Les douleurs osseuses sont un symptôme capital.

Ces douleurs siègent dans les membres, au niveau du bassin, du thorax, de la colonne vertébrale.

Elles sont d'intensité variable, parfois sourdes, ailleurs très intenses, rendant la marche et parfois même toute mobilisation impossible (DUCUNG). Elles sont tantôt permanentes, tantôt intermittentes, susceptibles de s'exaspérer en de pénibles paroxysmes pouvant nécessiter l'emploi de la morphine.

Ces douleurs vont de pair avec une atteinte osseuse, le plus souvent constatable radiologiquement, mais il est des cas, comme le nôtre, celui de PARMENTIER et CHABROL, où les lésions sont strictement médullaires, laissant intact l'os de voisinage, les douleurs peuvent alors

faire complètement défaut, mais c'est là une éventualité assez rare.

L'examen du squelette qu'amènent à pratiquer ces douleurs, est le plus souvent normal : le néoplasme envahit l'os sans en modifier en règle les contours. On a pu cependant, dans certains cas, noter des déformations osseuses plus ou moins discrètes : présence de nodosités costales (HIRSCHFELD), augmentation du volume de la clavicule et cyphose dorso-lombaire (PERROT). Les os peuvent être douloureux à la pression mais ce n'est pas là une éventualité constante.

Une fracture spontanée peut marquer le début des troubles ou apparaître au cours de leur évolution : fractures costales dans le cas de HIRSCHFELD, fracture fémorale dans celui de LABBÉ et BOULIN. Dans l'ensemble, ces fractures spontanées semblent assez rares.

Examen des organes hématopoïétiques :

La rate est en général de volume normal ou modérément hypertrophiée. Elle est cependant susceptible d'atteindre dans certains cas un volume considérable, débordant largement le rebord costal et venant faire saillie dans l'abdomen (BEN RAÏS). De tels cas correspondent en règle à son envahissement par des métastases, c'est une éventualité assez rare.

Le foie peut être le siège de métastases, donnant alors l'impression d'un foie marronné. En dehors de cette éventualité, il est le plus souvent de volume normal, mais on a signalé dans certains cas une hypertrophie modérée et parfois un peu douloureuse.

Les ganglions, en dehors d'une atteinte par les métastases, ne sont pas augmentés de volume.

On peut noter l'assourdissement des bruits du cœur, l'existence de souffles anémiques.

Dans quelques cas, on peut voir s'adjoindre aux symptômes précédents un ictère.

Il peut s'agir, comme dans notre observation, d'un ictère par rétention lié à une compression du pédicule hépatique par une métastase ganglionnaire. Il n'a guère d'intérêt en dehors du fait qu'il peut masquer l'anémie et gêner le diagnostic.

Beaucoup plus intéressants sont les cas exceptionnels (CAROLI et LAVERGNE) où il s'agit d'un ictère par hémolyse : ictère généralisé, sans décoloration des matières, avec présence d'urobiline dans les urines, absence de sels et pigments biliaires. On a pu noter dans ces cas, comme nous le verrons, une diminution de la résistance globulaire.

Radiographie

On complètera systématiquement l'examen par des radiographies de tout le squelette qui seules permettent de juger l'étendue des lésions osseuses, en règle beaucoup plus importantes que les douleurs ne permettraient de le soupçonner cliniquement.

Les métastases occupent avec élection les os du bassin, de la colonne vertébrale, les côtes, les clavicules, les os de la racine des membres.

Au cours du syndrome que nous étudions, ce sont en règle les lésions d'ostéoporose qui prédominent, marquées par la présence de multiples tâches claires, tranchant par leur plus grande transparence sur l'opacité normale de l'os, plus rarement on voit s'y associer, et le plus souvent discrètement, un processus de condensation marqué par la présence de taches sombres alternant avec les précédentes.

Il faut enfin insister sur le fait qu'il peut exister, comme dans notre cas particulier, des métastases diffuses en dehors de toute modification radiologique, que seuls permettront de constater l'examen histologique ou la ponction sternale.

EXAMEN HEMATOLOGIQUE

1° LES HÉMATIES

Il existe une anémie d'intensité variable.

Le plus souvent elle est sévère et inférieure à deux millions : FRESE : 900.000; HIRSCHFELD : 1.800.000; KURPUWEIT : 1.800.000; LAUNOIS : 1.450.000; PARMENTIER et CHABROL : 1.040.000 ; CARNOT et BÉNARD : 1.352.000 ; MACH et KLAGES : 1.286.370. Dans notre observation personnelle le taux des hématies était de 1.880.000.

Mais ce taux peut être plus élevé, réalisant une hypoglobulie modérée : LABBÉ et BOULIN : 3.560.000; PERROT : 3.330.000; DELCOURT : 3.960.000.

L'hémoglobine. — Le taux d'hémoglobine est toujours abaissé; il est en moyenne de 20 à 40 % : HIRSCHFELD : 20 %; KURPUWEIT : 25 %; MACH et KLAGES : 34 %; LABBÉ et BALMUS : 35 %; MERKLEN : 30 %; PERROT : 40 %.

Il peut être beaucoup plus bas : WOLFER : 15 %, ou au contraire plus élevé : PARMENTIER et CHABROL : 60 %; MOCQUOT : 50 %. Dans notre observation personnelle il était de 61 %.

La valeur globulaire : elle est souvent augmentée, réalisant une anémie hyperchrome : KURPUWEIT : 1,4; MACH et KLAGES : 1,42; DUCUING : 1,13; PERROT : 1,38. Dans notre observation personnelle, la valeur globulaire était de 1,4.

Elle peut être, quoique plus rarement, abaissée, réalisant une anémie hypochrome : WOLFER : 0,5; BEN RAÏS : 0,6; FLEYS : 0,80; DELCOURT : 0,90.

Dans un cas de HIRSCHFELD, l'anémie était normochrome.

Le plus souvent les hématies sont anormales, il existe de l'anisocytose et, le plus souvent, prédominent les macrocytes polychromatophiles.

La poïkilocytose est très fréquente et très accentuée.

On peut constater la présence d'érythrocytes avec des débris nucléaires (corps de JOLLY, anneaux de CABOT), d'érythrocytes à granulations basophiles.

Les réticulocytes n'ont été que très inconstamment comptés, on les a trouvés le plus souvent augmentés mais modérément : DELCOURT : 6 %; VAUGHAN : 7 %; BOTMAN : 7 %; LABBÉ et BALMUS : 13 %; FLEYS : 9 %; MERKLEN : 10 à 19 %.

La réaction de VAN DEN BERGH (bilirubine indirecte) n'a pas été suffisamment recherchée pour qu'on puisse en tirer des conclusions.

La résistance globulaire n'a été que rarement étudiée. Elle était normale dans notre cas : H_1 : 5,5 — H_2 : 3.

Il en était de même dans le cas de MERKLEN.

Dans le cas de FLEYS elle était un peu diminuée : H_1 : 5 — H_2 : 2,4.

De même dans le cas de DELCOURT : H_1 : 5,2 — H_2 : 3.

Elle s'est montrée nettement diminuée dans le cas de VAN BUCHEM et HENDRIKSEN : H_1 : 6,8 — H_2 : 3.

Et dans celui de CAROLI et LAVERGNE : H_1 : 6,2 — H_2 : 3.

Il existait dans ce dernier cas un ictère hémolytique.

LES HEMATIES NUCLEEES

La présence dans le sang périphérique d'un grand nombre d'hématies nucléées est le signe capital du type d'anémie que nous étudions.

Le taux de ces hématies nucléées est variable : exprimé par rapport au nombre des leucocytes, il oscille dans la majorité des cas entre 1 et 30 % du taux des leucocytes :

KURPJUWEIT : 12 % ; JORDANS : 5 % ; HERZOG : 17 % ;
HOUSTON : 9 % ; DUCUING : 25,5 % ; MERKLEN : 28 % ;
PERROT : 10 %.

Mais il est susceptible d'atteindre des taux beaucoup plus élevés : dans notre observation : 67 % ; MERKLEN : 80 % ; DELCOURT : 82 % ; WOLFER : 125 % ; PAVIOT et LEVRAT : 128 % ; MACH et KLAGES : 150 %.

Comme le taux des leucocytes est variable, il est plus précis de calculer le nombre des hématies par mm³ :

Dans la majorité des cas, ce taux est compris entre 1.000 et 5.000 hématies par mm³ : HERZOG : 1.819 ; PARMENTIER et CHABROL : 1.540 ; BEN RAÏS : 4.070 ; FLEYS : 2.342 ; MERKLEN : 3.330 ; DELCOURT : 4.756. Dans notre observation personnelle : 4.947.

Mais, là encore, ce taux peut être beaucoup plus élevé : WOLFER : 25.000 ; MACH et KLAGES : 48.370 ; PINEY : 52.000.

Nature de ces hématies nucléées.

Un certain nombre d'auteurs ne précisent pas la variété d'hématies nucléées qu'ils ont rencontrées et signalent seulement leur présence ou ne donnent que le taux global des hématies nucléées. D'autres auteurs signalent à la fois la présence de normoblastes et de « mégaloblastes » et en décrivent parfois les caractères ou les anomalies :

FRESE : présence de normoblastes et de mégaloblastes.

HOUSTON : 29 mégalo blastes et 16 normoblastes pour 500 leucocytes.

KURPJUWEIT : 10 normoblastes et 1 mégalo blaste pour 400 éléments.

HIRSCHFELD : très nombreux normoblastes et quelques mégalo blastes.

LAUNOIS : normoblastes 40 %, mégalo blastes 4 %.

PARMENTIER et CHABROL : les deux tiers des hématies nucléées sont des normoblastes, les mégalo blastes atteignent une quinzaine de μ et leur protoplasme est polychromatophile. On retrouve quelques figures d'expulsion du noyau et 3 mégalo blastes sont en caryolyse.

MACH et KLAGES : sur 100 globules rouges nucléés, 80 normoblastes et 20 mégalo blastes et macroblastes.

PAVIOT et LEVRAT : on trouve des éléments des deux lignées normoblastique et mégalo blastique. Les formes les plus évoluées ont un noyau riche en chromatine, en tache d'encre, leur protoplasma est acidophile, ce sont les plus nombreuses. Mais on voit également des normoblastes avec un protoplasma gris bleuté et certains éléments sont franchement basophiles. On retrouve des formes extrêmement jeunes, celles-ci ont un noyau arrondi, volumineux, beaucoup plus clair, leur protoplasme forme un mince anneau basophile autour du noyau. Certains éléments s'écartent tellement des érythro blastes habituels qu'on hésiterait à les classer dans la série rouge. On voit cependant parfaitement sur la lame les formes intermédiaires entre ces formes jeunes et les normoblastes classiques.

CARNOT et BÉNARD : 19 normoblastes acidophiles, 2 normoblastes polychromatophiles, 2 mégalo blastes acidophiles, 3 mégalo blastes polychromatophiles, une hématie primordiale à protoplasma basophile.

DUQUING : nombreux mégalo blastes, la plupart acidophiles à noyaux ronds, souvent excentriques ou en feuille de trèfle, rares érythro blastes en caryokinèse.

Ce terme de mégaloblaste, à notre avis, ne peut être pris ici qu'au sens d'hématie nucléée jeune à protoplasma basophile : mégaloblaste de JOLLY.

Mais les auteurs modernes ont bien montré qu'il importe de distinguer les formes érythroblastiques jeunes de la lignée érythrocytaire définitive (proérythroblastes de FERRATA, macroblastes de NAEGELI, mégaérythroblastes de CHEVALLIER), des hématies nucléées tout à fait particulières que l'on observe au cours de la maladie de BIERMER.

C'est à ces seules cellules, analogues aux grandes hématies primordiales que l'on trouve dans le foie et le sang des embryons qu'il convient de réserver la dénomination de mégaloblastes (mégaloblastes Biermériens).

Les hématies nucléées que nous avons observées dans notre cas, de même que celles décrites par PERROT dans ses observations appartiennent toutes à la lignée érythrocytaire définitive.

L'anémie consécutive à l'envahissement du squelette par des métastases diffuses est une anémie érythroblastique, ce n'est pas une anémie mégaloblastique.

Nous fondant avant tout sur notre observation personnelle, nous décrirons à ces hématies nucléées les caractères suivants :

1° Les plus abondantes sont des érythroblastes à un stade avancé de leur évolution, ce sont des normoblastes.

Leur taille est sensiblement la même que celle des hématies, leur noyau est sphérique et riche en chromatine qui apparaît formée de petits amas violets sombres, séparés par d'étroites bandes d'un violet plus clair réalisant une disposition radiée, en rosace. Les formes plus mûres ont un noyau pycnotique, c'est une tache noire colorée de façon homogène. Le protoplasma est suivant le degré de maturité plus ou moins chargé en hémoglobine et les colorants usuels donnent toutes les gammes du gris ardoisé (normoblastes polychromatophiles) au

jaune orangé (normoblastes acidophiles, orthochromatiques).

2° A côté de ces éléments qui prédominent et peuvent seuls exister dans le sang périphérique, on peut observer également des formes plus jeunes à protoplasma basophile : érythroblastes basophiles, proérythroblastes, certains auteurs ont même signalé la présence de cellules souches des éléments sanguins (hémocytoblastes, hémohistioblastes). Le nombre de ces éléments immatures est variable, ils peuvent parfois devenir prédominants aux phases ultimes de l'évolution, mais cette éventualité semble assez rare.

Nous les retrouverons surtout au niveau de la moelle, où nous en donnerons la description.

3° Les mitoses sont fréquentes, mais surtout ce qui nous a frappé c'est l'existence, dans notre cas particulier, d'érythroblastes anormaux : érythroblastes à noyaux polymorphes : prolifératifs, mûriformes, irréguliers ; en galette, en haltère, en feuille de trèfle, érythroblastes à plusieurs noyaux et parfois à mitoses atypiques, érythroblastes avec évolution non parallèle du protoplasma et du noyau : avance de l'évolution du protoplasma sur celle du noyau, celui-ci encore très jeune remplissant une cellule à protoplasma éosinophile ou, au contraire, disparition du noyau d'un érythroblaste volumineux et intensément basophile.

Au total les hématies nucléées que nous avons observées nous sont apparues comme des érythroblastes définitifs, avec large prédominance dans le sang des éléments mûrs : normoblastiques. A côté de ceux-ci, nous avons pu observer des formes jeunes : proérythroblastes, mais en moins grande abondance.

Certains éléments nous ont paru avoir une évolution troublée, anarchique, les éloignant de l'érythroblaste normal et leur conférant des aspects analogues à ceux pour lesquels LEHNDORFF, DI GUGLIELMO, BASERGA, CHEVALLIER ont parlé de paraérythroblastes.

2° LES LEUCOCYTES

L'hyperleucocytose est la règle (1), mais son intensité est variable, dans la majorité des cas elle demeure inférieure à 20.000 globules blancs par mm³ : FRESE : 9.000; HIRSCHFELD : 15.000; KURPJUWEIT : 19.000; WOLFER : 20.000; BEN RAÏS : 11.000; CARNOT et BÉNARD : 19.000.

La leucocytose peut être beaucoup plus élevée : DU-
CUING : 23.400; MACH et KLAGES : 32.000; LABBÉ et BAL-
MUS : 30.600; MERKLEN : 51.000; KAST : 114.000.

Le taux des leucocytes peut être, dans certains cas, au voisinage de la normale : FRESE : 8.740; VAN BUCHEM : 6.550; dans notre observation personnelle le taux des leucocytes était de 8.110. Parfois même, il existe de la leucopénie : PARMENTIER et CHABROL : 3.500; MOCQUOT et WORMS : 3.100.

Ces chiffres sont d'ailleurs susceptibles de présenter de larges variations au cours de l'évolution.

FORMULE LEUCOCYTAIRE

Série granulocytaire

Le fait constant et caractéristique, c'est la présence de formes jeunes de la lignée granulocytaire, c'est-à-dire de myélocytes, neutrophiles le plus souvent, de promyélocytes et, parfois même de myéloblastes dont la présence est signalée par WOLFER, NAEGELI, MERKLEN, DELCOURT. Dans notre observation personnelle il existait 4 % de myéloblastes.

Cette myélocytémie est d'intensité variable : elle os-

(1) Une réserve s'impose cependant quant à son degré réel : à l'hématimètre on évalue globalement toutes les cellules nucléées : leucocytes mûrs et immatures, mais aussi érythroblastes. Il importe donc de pratiquer une correction du chiffre global des cellules nucléées, et tous les auteurs ne précisent pas s'ils ont ainsi procédé.

cille en moyenne entre 6 et 10 % du taux des leucocytes : KURPJUWEIT : 11 % ; HERZOG : 6 % ; PARMENTIER et CHABROL : 8 % ; PAVIOT et LEVRAT : 9 % ; FLEYS : 8 % ; DUCUING : 4,5 %.

Mais elle est susceptible d'atteindre des valeurs plus élevées : dans notre observation personnelle : 19 % ; DELCOURT : 18 % ; BEN RAÏS : 15 % ; MACH et KLAGES : 29 à 33 %.

Le taux des myélocytes est en général moins élevé que le taux correspondant des hématies nucléées.

Cette myélocytémie a pour conséquence l'abaissement relatif du taux des polynucléaires et des mononucléaires, mais dans l'ensemble le taux des granulocytes (myélocytes et polynucléaires) est supérieur à la normale dans les trois quarts des cas.

Les polynucléaires

Le taux des polynucléaires neutrophiles est le plus souvent proportionnellement abaissé et, dans la moitié des cas environ, il existe une neutropénie oscillant entre 30 et 60 % du taux des leucocytes : HOUSTON : 54 % ; KURPJUWEIT : 48,4 % ; LAUNOIS : 54 % ; BEN RAÏS : 48 % ; MACH et KLAGES : 30 à 34 % ; PERROT : 45 à 58 % ; DUCUING : 53,3 %, dans notre observation personnelle, le taux des polynucléaires neutrophiles était de 51 %.

Dans un certain nombre de cas le taux des polynucléaires est normal : PARMENTIER et CHABROL : 60 %.

Dans un tiers des cas environ le taux des polynucléaires dépasse 65 % du taux des leucocytes : HIRSCHFELD : 78 % ; KURPJUWEIT : 86 % ; LABBÉ et BALMUS : 77 % ; CAROLI et LAVERGNE : 72 % ; LABBÉ et BOULIN : 75 %.

Les polynucléaires basophiles ne présentent aucune modification remarquable. Dans certains cas on a signalé une légère éosinophilie : 4,5 % dans l'observation de

LAVERGNE et CAROLI, 5 % dans notre observation personnelle.

Série agranulocytaire

Elle ne semble pas présenter de modifications remarquables. Comme pour les polynucléaires, il existe le plus souvent une diminution relative, conséquence de la myélocytémie. Quant au rapport entre les lymphocytes et les monocytes, il est difficile à établir car il varie non seulement suivant les cas mais encore suivant les auteurs, certains rapportant avec NÆGELI aux lymphocytes des formes que d'autres se basant sur le noyau rapportent aux monocytes. Remarquons d'ailleurs que beaucoup de ces observations datent d'une époque où l'on ne distinguait pas lymphocytes et monocytes.

Les plaquettes et les épreuves des syndrômes hémorragiques.

Nous avons signalé la fréquence de manifestations hémorragiques d'intensité variable.

Plaquettes. — Dans le cas de PERROT, elles étaient sensiblement normales : 200.000; dans tous les autres cas où elles ont été comptées, elles se sont montrées diminuées : 5.200 (LABBÉ et BALMUS); 8.000 (VAN BUCHEM); 12.000 (DÜNNER); 13.000 (HERZOG); 24.000 (BLUM); 24.000 (VAN BUCHEM); 28.000 (SCHILDKNECHT); 35.000 (COHEN); 59.000 (MACH et KLAGES); 60.000 (FLEYS); 60.000 (MERKLEN); 87.000 (JORDANS); 112.800 (DELCOURT).

On voit donc que contrairement aux données classiques (NÆGELI) le nombre des plaquettes est le plus souvent diminué au cours des carcinomatoses diffuses de la moelle.

Le temps de coagulation, le temps de saignement et le signe du lacet ne sont étudiés que dans un très petit nombre d'observations, on ne peut en tirer de conclusions précises : schématiquement, il semblerait que le

temps de coagulation soit normal, que le temps de saignement puisse être parfois un peu allongé, que le signe du lacet soit quelquefois positif.

FLEYS :

T.S. : T.C. : normaux

plaquettes 70.000 — signe du lacet : négatif.

DUCUING :

T.S. : 3 m. 30 s. T.C. : 8 m.

coagulation plasmatique, forte rétraction du caillot.

PERROT :

T.S. : 3 m. T.C. : 11 m.

Dans notre observation personnelle :

T.S. : 3 m. T.C. : 9 m.

Signe du lacet : négatif au début, il deviendra positif en même temps qu'apparaîtront des hémorragies.

LABBÉ et BALMUS :

T.S. : allongé. T.C. : retardé, rétraction incomplète.

MACH et KLAGES :

T.S. : 11 m. T.C. : 6 m.

Plaquettes : 59.370 — signe du lacet : négatif.

CARNOT, BÉNARD, BOLTANSKY :

T.S. : 11 m.

MERKLEN :

T.S. : 9 m. 30 s., puis 15 m. T.C. : 9 m.

Signe du lacet : négatif, puis positif.

Plaquettes : 60.000 à 20.000.

VAN BUCHEM et HENDRIKSEN :

T.S. : 15 m. T.C. : 8 m.

Plaquettes : 8.000 — Signe du lacet : positif.

ETUDE DU MYELOGRAMME

L'étude du myélogramme n'a été faite que dans un nombre restreint de cas : ROHR et HEGGLIN, CAROLI et LAVERGNE, PERROT, DELCOURT et dans notre observation personnelle.

Obtenu par ponction sternale, suivant la méthode de MALLARMÉ, et coloré au May-Grunwald-Giemsa, il permet :

1° d'étudier la réaction des éléments cellulaires de la moelle osseuse.

2° de rechercher la présence de cellules cancéreuses.

Le sternum atteint par les métastases peut être friable et l'aiguille pénètre trop facilement dans la moelle osseuse. Parfois, au contraire, il est très dur et la ponction est impossible (PERROT).

Lorsqu'il existe des métastases volumineuses on conçoit que la ponction puisse ne ramener que des cellules cancéreuses (ROHR et HEGGLIN).

Mais lorsqu'elles sont seulement microscopiques, comme dans notre cas particulier, on observe sur le myélogramme tant les éléments cancéreux que la réaction médullaire à leur voisinage.

La présence de cellules cancéreuses, qui n'est pas exceptionnelle, est loin cependant d'être constante. Lorsqu'elles font défaut, c'est la seule réaction du système hématopoiétique que l'on apprécie.

RÉACTION MÉDULLAIRE

On peut, d'après les observations précédentes, schématiser les résultats de la manière suivante :

1° *Dans tous les cas où il existait une érythroblastose sanguine notable, la ponction sternale, lorsqu'elle a été pratiquée, a révélé une prolifération cellulaire importante de la série rouge.*

Les éléments myéloïdes sont avant tout constitués par des érythroblastes qui atteignent et dépassent les chiffres des granulocytes, de telle sorte que le rapport granulocytes

— normalement au voisinage de 4 (MALLAR-
érythroblastes
MÉ) est voisin de l'unité ou lui devient inférieur.

Il faut insister d'abord sur la fréquence des formes jeunes, proérythroblastiques, qui sont assez rares sur les myélogrammes normaux. Ces éléments correspondent aux proérythroblastes de FERRATA, aux macroblastes de NAEGELI, aux mégaérythroblastes de CHEVALLIER.

Ce sont des cellules relativement grandes dont le protoplasma franchement basophile forme un mince anneau autour d'un noyau volumineux qui occupe presque toute la cellule, la chromatine peut dessiner un réseau assez fin avec de petits amas chromatinien, ces masses chromatinien d'un violet sombre sont unies par une substance teintée également, mais plus claire, de telle sorte que l'aspect ponctué du mégalo-blaste Biermérien n'apparaît pas ici. Ces cellules contiennent des nucléoles en nombre variable (ils sont peu nombreux en général et disparaissent rapidement).

A côté de ces formes, on observe des érythroblastes en maturation plus avancée : érythroblastes basophiles, polychromatophiles, normoblastes, analogues à ceux du sang périphérique.

L'importance relative de ces divers éléments n'est pas fixe, et suivant les cas on voit varier le degré de jeunesse de l'image cellulaire.

Si, dans l'ensemble, ce sont les éléments érythroblastiques mûrs qui prédominent (du moins d'après les myélogrammes jusqu'ici recueillis), il faut insister sur l'augmentation relative et parfois même absolue du taux des proérythroblastes.

A côté des éléments de structure normale, on observe comme dans le sang des éléments atypiques : paraérythroblastes, et ces atypies intéressent surtout les éléments à maturation avancée.

Les mitoses au niveau de la moelle sont très fréquentes et parfois même atypiques.

Les éléments blancs sont diminués par rapport aux érythroblastes. Les granulocytes sont, dans l'ensemble, peu modifiés : on voit tous les aspects intermédiaires depuis le leucoblaste jusqu'au polynucléaire, mais avec augmentation relative du nombre des formes jeunes (myéloblastes et myélocytes).

A côté des érythroblastes et des éléments granuleux, il faut encore noter l'existence possible de grands macrophages avec débris cellulaires, de cellules endothéliales et, parmi elles, d'hémohistioblastes typiques. Il est même remarquable d'observer, comme dans notre cas particulier, les formes de transition entre l'hémohistioblaste et l'érythroblaste, ce qui n'est pas ordinairement observé sur le myélogramme normal.

Voici les résultats des myélogrammes qui ont été pratiqués :

DANS NOTRE OBSERVATION :

Globules rouges :	1.880.000	Métamyélocytes N. :	4
Globules blancs :	8.110	Myélocytes N. :	16
Hématies nucléées :	67 %	Lymphocytes :	2
des leucocytes.		Erythroblastes :	43
		Proérythroblastes :	20
<i>Myélogramme :</i>			
Polynucléaires N. :	3 %	Rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}}$	= 0,38.
Polynucléaires E. :	...		
Polynucléaires B. :	1		

CAROLI et LAVERGNE :

Globules rouges :	1.800.000	Myélocytes E. :	1
Globules blancs :	12.000	Promyélocytes :	2
Hématies nucléées :	11,7 %	Cellules souches :	1
des leucocytes.		Proérythroblastes :	18,5
		Erythroblastes :	45
<i>Mycélogramme</i>		Monocytes et cellules	
Poly. N. :	14,5	histyocytaires :	2
Poly. E. :		Lymphocytes :	4,5
Poly. B. :			
Métamyélocytes N. :	5	Rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}}$	= 0,4.
Myélocytes N. :	6,5		

PERROT :

Globules rouges :	3.300.000	Myélocytes E. :	1
Globules blancs :	9.000	Métamyélocytes N. :	4
Hématies nucléées :	10 %	Cellules souches :	2
des leucocytes.		Monocytes :	2
		Lymphocytes :	4
<i>Mycélogramme</i>		Proérythroblastes :	17
Poly. N. :	16 %	Erythroblastes :	43
Poly. E. :	1		
Promyélocytes :	3	Rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}}$	= 0,66
Myélocytes N. :	7		

DELCOURT :

Globules rouges :	3.960.000	Leucoblastes :	2,5
Globules blancs :	5.800	Erythroblastes polychroma-	
Hématies nucléées :	82 %	trophiles :	27,5
des leucocytes.		Erythroblastes basophiles :	2,5
		Macroblastes :	1
<i>Mycélogramme</i>		Mégaloblastes :	0
Poly. N. :	34,5	Cellules de Rieder :	1,5
Poly. E. :	0,5	Lymphocytes :	12
Poly. B. :	0,5	Monocytes :	1
Métamyélocytes N. :	2,5		
Myélocytes N. :	14	Rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}}$	= 1,77
Promyélocytes :	0,5		

ROHR et HEGGLIN :

Globules rouges :	1.100.000	Myéloblastes :	0,4
Globules blancs :	14.000	Promyélocytes :	0,8
Hématies nucléées :	50 %	Myélocytes :	0,8
des leucocytes.		Métamyélocytes :	1,4
<i>Myélogramme</i>		Monocytes :	4,6
		Lymphocytes :	42,8
Poly. N. :	47 %	Plasmazellen :	0,2
Poly. E. :	0,6	Erythroblastes :	101,8 %
Poly. B. :	0,8	des leucocytes.	

2° Dans un certain nombre de cas où l'érythroblastose sanguine était peu intense (les auteurs signalant seulement la présence de quelques normoblastes), la ponction sternale a révélé une réaction médullaire banale ou même franchement pauvre, hypoplastique. Exemple :

ROHR et HEGGLIN :

Globules rouges :	3.300.000	Globules blancs :	16.400
(Quelques rares Hématies nucléées).			
<i>Myélogramme</i>		Poly. E. :	1
Normoblastes :	5 %	Monocytes :	1
Myéloblastes :	1	Lymphocytes :	9
Promyélocytes :	5	granulocytes	
Myélocytes :	1	Rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 18.$	
Poly. N. :	82		

Nous verrons plus loin les interprétations que l'on peut donner de tels aspects médullaires.

RECHERCHE DES CELLULES CANCÉREUSES AU NIVEAU DE LA MOELLE

La ponction sternale offre la possibilité de mettre en évidence la carcinomatose médullaire à un stade très précoce de son développement, alors même que cliniquement et radiologiquement l'os apparaît intact, et tous les au-

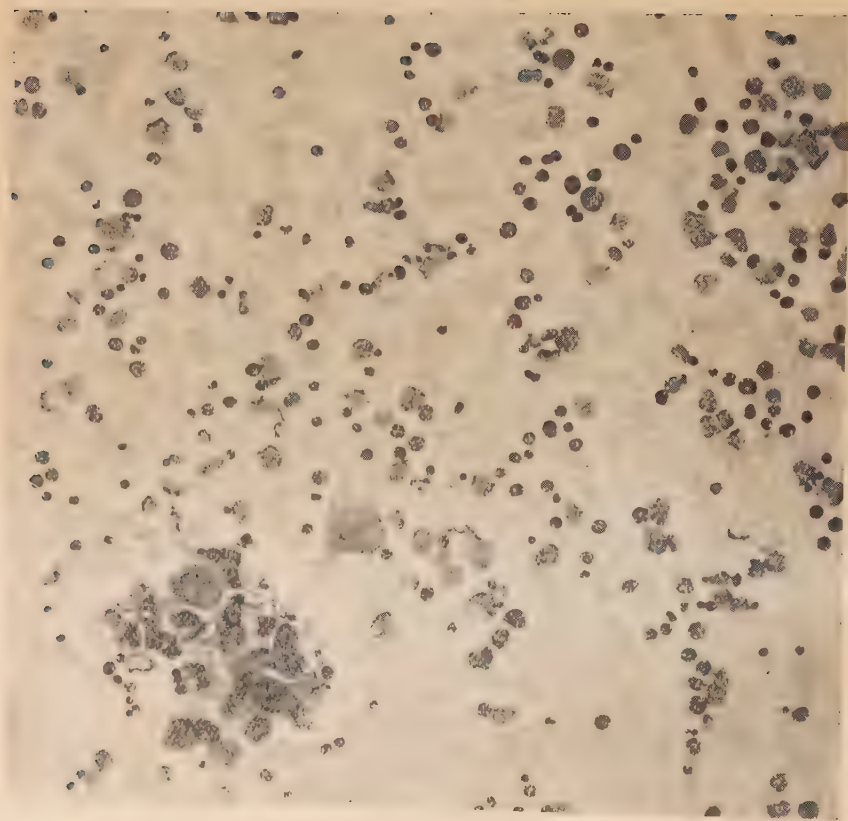


FIG. 1. — *Etallement médullaire*
grossissement : 1×250

On reconnaît dans l'angle inférieur gauche un amas de cellules cancéreuses entourées de nombreux éléments myéloïdes qui sont avant tout des érythroblastes.

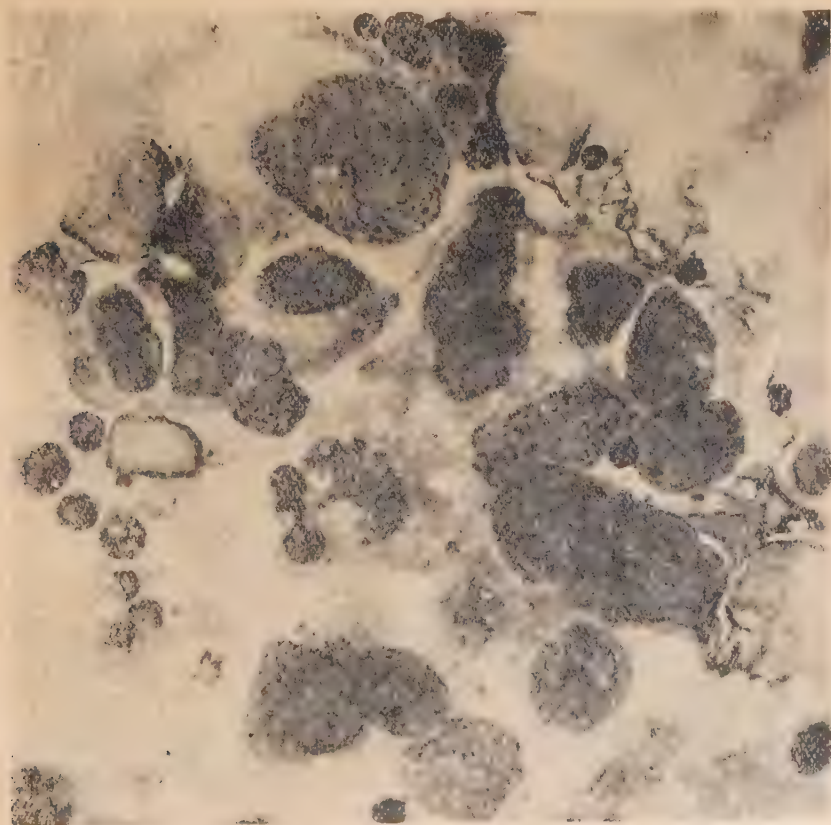
FIG. 2. — *Le même amas de cellules cancéreuses*
grossissement : 1×1.200

On reconnaît les volumineuses cellules cancéreuses avec leurs multiples noyaux entourés d'une masse protoplasmique sans limites nettes pour la plupart d'entre elles.

Ces noyaux sont eux-mêmes volumineux, de taille inégale, irréguliers; certains, comme celui que l'on observe à la partie supérieure et médiane de la figure, présentent des bourgeons plus ou moins importants.

Leur chromatine prend un aspect vermiculé. Ils contiennent des nucléoles nombreux, irréguliers et volumineux.

Au pourtour des cellules cancéreuses, des érythroblastes, pour la plupart très jeunes, et appartenant tous à la lignée érythrocytaire définitive.



teurs modernes s'accordent pour dire que cette dernière éventualité est beaucoup plus fréquente qu'on ne le pensait classiquement.

Nous insisterons sur la nécessité pour les découvrir de les rechercher à un petit grossissement, le n° 3, par exemple, qui permet de les reconnaître *groupées en amas*. A un fort grossissement et à l'immersion on en précisera les différents caractères.

Le nombre de ces cellules cancéreuses est très variable, elles peuvent représenter la presque totalité des éléments de la ponction sternale (ROHR et HEGGLIN), plus souvent on les rencontre au milieu des éléments normaux du myélogramme.

On peut décrire deux variétés de cellules cancéreuses :

1° Les grandes cellules cancéreuses.

2° Les petites cellules cancéreuses (ROHR et HEGGLIN).

Pour ces derniers auteurs, les premières s'observaient surtout au cours du cancer de l'estomac, du cancer prostatique, les secondes au cours des cancers bronchiques. Dans notre observation personnelle (cancer du pancréas), il s'agissait de grandes cellules.

1° *Grandes cellules cancéreuses :*

Avec MALLARMÉ, nous leur décrirons les caractères suivants :

Ce sont de grandes cellules, plus volumineuses que tous les éléments de la moelle normale.

Elles se présentent ou bien à l'état isolé, et souvent alors sans protoplasma, réduites à leur seul noyau, ou bien groupées en amas, accolées, et même réunies par un seul protoplasma en un véritable syncytium.

Ces cellules néoplasiques ont un pourtour souvent irrégulier présentant des expansions plus ou moins importantes.

Le protoplasma, par comparaison avec le noyau, est relativement peu étendu.

Il est bleuté mais différent de teinte suivant les endroits : très foncé en certains points, très pâle en d'autres.

Ce protoplasma peut présenter des granulations oxyphiles petites ou grosses, il est souvent ponctué de multiples et inégales vacuoles, inégalement réparties, quelques-unes d'entre elles pouvant contenir des inclusions macrophagiques.

Le noyau est volumineux ou au contraire très petit, les plus gros noyaux ont un diamètre compris entre $31,5 \mu$ et 33μ .

Ce noyau est souvent de forme irrégulière, parfois arrondi ou ovale, il est plus souvent réniforme ou encore polylobé.

Il n'est pas rare de constater à côté de la masse nucléaire principale une petite excroissance nucléaire indépendante ou réunie à cette masse.

Ce noyau est riche en chromatine et celle-ci est finement dessinée. Les nucléoles sont souvent extrêmement nombreux, de taille inégale, arrondis ou polymorphes.

Certains auteurs, avec QUENSEL, insistent sur l'augmentation du rapport : $\frac{\text{masse nucléaire}}{\text{masse nucléolaire}}$ comme test

de malignité (normalement ce rapport serait égal à 0,2).

On note enfin souvent des noyaux en mitoses : mitoses atypiques, asymétriques, anarchiques, multipolaires.

2° Petites cellules cancéreuses (ROHR et HEGGLIN).

Chez ces dernières, surtout si elles ne sont pas groupées, les noyaux apparaissent le plus souvent nus, ou bien le protoplasma dessine une mince couronne bleue autour du noyau.

Les granulations oxyphiles manquent le plus souvent.

Le noyau a un diamètre compris en général entre 9 μ et 15 μ .

Le polymorphisme de ces petites cellules est beaucoup moins prononcé que celui des grandes.

La chromatine nucléaire peut apparaître ici encore finement dessinée, mais parfois le noyau a une structure très voisine de celle d'un élément lymphoïde.

Les nucléoles font le plus souvent défaut ou bien sont petits, peu nombreux et non caractéristiques.

Ces cellules cancéreuses lorsqu'elles sont en amas se reconnaissent indiscutablement avec quelque habitude, isolées ou réduites à leur seul noyau, elles peuvent prêter à confusion avec certains éléments cellulaires.

Les grandes cellules sont les plus aisées à reconnaître, elles doivent cependant, dans certains cas, être distinguées des mégacaryocytes, de certaines cellules inflammatoires géantes, des cellules de STERNBERG, des cellules plasmocytaires des myélomes.

Les petites cellules sont beaucoup plus difficiles à différencier de certaines cellules nées du réticulum.

Cette distinction n'est possible que lorsque les cellules forment des amas, encore ceux-ci doivent-ils être distingués des amas de cellules réticulaires moins abondants, moins polymorphes, à limites cellulaires plus nettement tracées, à noyaux réguliers, pauvres en chromatine grossièrement répartie.

Contrairement aux constatations de FLEISCHNER, qui a pu reconnaître sur la biopsie médullaire l'origine de la métastase (hypernéphrome), la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que dans la grande majorité des cas il est impossible de reconnaître le siège du cancer primitif par l'examen des cellules tumorales.

EVOLUTION

La durée de l'évolution du syndrome est difficile à déterminer car très souvent on ne peut préciser avec exactitude le début des métastases osseuses diffuses et de l'anémie érythroblastique qui en est la conséquence.

C'est ainsi que chez notre malade la durée de l'affection a été de deux mois environ sans qu'on puisse situer nettement le début du syndrome anémique.

Dans l'ensemble, la durée varie suivant les cas entre quelques semaines et plusieurs mois, parfois même un an.

Le plus souvent l'évolution se fait en trois à quatre mois. Voici quelques durées approximatives :

CAROLI et LAVERGNE, 1 mois; VAN BUCHEM, 6 semaines; KEYSER, 7 semaines; PAVIOT et LEVRAT, HERZOG, 2 mois; FRESE, 9 semaines; EPSTEIN, JORDANS, COHEN, 3 mois; DELCOURT, MACH et KLAGES, 6 mois; FRESE, 9 mois; BEN RAÏS, LAUNOIS, PERROT, 1 an.

Cette évolution se fait suivant des modalités variables. Elle est le plus souvent subaiguë : le début est insidieux et les symptômes propres à la carcinomatose diffuse viennent se surajouter progressivement à ceux de la néoplasie primitive. Dès lors, l'état du malade ne cesse de s'aggraver, la déglobulisation, la cachexie progressent et la mort survient en l'espace de quelques mois. Elle peut être hâtée par l'apparition de complications infectieuses intercurrentes. Des fractures spontanées peuvent survenir, c'est, nous l'avons vu, une éventualité assez rare.

A côté de cet aspect, le plus fréquent, on peut encore individualiser des formes d'évolution aiguë, en règle fébriles, où chez un cancéreux dont l'état général est encore bien conservé, on voit brusquement apparaître une hépato-splénomégalie rapidement progressive, une déglobulisation intense, des hémorragies, réalisant un tableau des plus alarmants évoluant vers la mort en l'espace de quelques semaines.

Evolution des signes hématologiques

Dans de nombreux cas les malades n'ont été examinés qu'à une phase terminale de l'affection : un seul examen hématologique a été fait. Dans un certain nombre d'observations, cependant, on a pu suivre l'évolution des manifestations sanguines :

1° L'anémie.

Elle s'est montrée régulièrement progressive dans les observations de PERROT (observation I), de MERKLEN, alors qu'elle demeurait stationnaire dans celles de MACH et KLAGES, DELCOURT, PERROT (observation II).

2° Les hématies nucléées.

Le plus souvent elles augmentent (PERROT, MACH et KLAGES, MERKLEN) avec parfois, mais non constamment, tendance à la prédominance des éléments basophiles aux stades terminaux de l'évolution.

Parfois elles diminuent (PERROT, observation I) ou présentent des oscillations irrégulières.

Dans le cas de DELCOURT, elles se sont abaissées, sous l'influence de la radiothérapie, mais non parallèlement à la leucocytose.

3° Les leucocytes.

Leur évolution est très variable : ils peuvent diminuer (PERROT, observation I; MERKLEN), se maintenir station-

naires (MACH et KLAGES), augmenter (PERROT, observation II), ou présenter des oscillations irrégulières.

Dans le cas de DELCOURT, la leucocytose qui était en train de s'élever s'abaissa brutalement sous l'influence de la radiothérapie et commanda l'arrêt de cette dernière.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le syndrome d'anémie érythroblastique que nous décrivons est la conséquence de l'envahissement diffus de la moelle osseuse par les métastases néoplasiques.

Les auteurs allemands avec RECKLINGHAUSEN, PERS et, plus récemment, ZADECK et SONNENFELD, opposent deux types de carcinomatoses diffuses : *la forme ostéoclastique*, caractérisée du point de vue osseux par l'ostéoporose, du point de vue médullaire par la métaplasie érythroblastique, hématologiquement par une anémie avec myélémie.

La forme ostéoplastique, caractérisée du point de vue osseux par la prolifération et l'hypercalcification, du point de vue médullaire par la sclérose, hématologiquement par une anémie avec leucopénie et lymphocytose.

En fait, cette opposition n'est pas confirmée par la confrontation des diverses observations que nous avons pu recueillir, une anémie banale, sans myélémie, va souvent de pair avec des lésions d'ostéoporose, la leucopénie et la lymphocytose sont inconstamment observées, le syndrome d'anémie érythroblastique va en règle de pair avec des lésions d'ostéoporose, mais parfois à celles-ci se mêle un processus ostéoplastique.

Cependant, indépendamment du type des lésions osseuses, il faut conserver les deux aspects de la réaction médullaire : réaction fibreuse ou même absence de réaction correspondant aux anémies sans myélémie.

Réaction érythroblastique, non seulement de la moelle, mais encore de la rate et souvent même du foie caractérisant le type d'anémie que nous étudions.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU TISSU OSTÉO-MÉDULLAIRE

Les métastases occupent avec élection les os du bassin, la colonne vertébrale, les côtes, les clavicules, la racine des membres (extrémité supérieure des fémurs et des humérus), les os du crâne peuvent être atteints, les extrémités osseuses le sont beaucoup plus rarement, dans le cas de MACH et KLAGES, il existait cependant des métastases au niveau des petits os des mains et des pieds.

Ces métastases peuvent être à la fois osseuses et médullaires. Elles peuvent être purement médullaires.

Il est enfin des cas (observation personnelle, PARMENIER et CHABROL) où l'envahissement par le néoplasme peut passer macroscopiquement inaperçu et n'être visible qu'à l'examen histologique.

En règle générale, les lésions osseuses ne modifient pas la forme du squelette, on peut cependant noter dans certains cas un épaississement de l'os (PERROT), l'existence d'ostéophytes plus ou moins volumineux (FRESE), de nodosités costales (HIRSCHFELD). Les fractures spontanées (HIRSCHFELD, LABBÉ et BOULIN) semblent assez rares.

Au niveau des zones d'envahissement par le néoplasme, le tissu osseux est susceptible de présenter des lésions de nécrose pouvant aboutir au ramollissement des corps vertébraux, parfois à la constitution de géodes remplies de liquide hémorragique (FRESE).

A la coupe des os, lorsque les métastases sont macroscopiquement visibles la moelle présente à leur niveau un aspect jaunâtre. Celui-ci peut être également dû à sa transformation fibreuse.

Au contact et à distance des éléments néoplasiques, elle apparaît en pleine activité érythropoïétique, elle prend alors un aspect rouge sombre, caractéristique d'une moelle jeune, et cet aspect peut, dans certains cas, être constaté au niveau des diaphyses où normalement chez

l'adulte la moelle est grasseuse et jaune. Il est des zones enfin où elle est demeurée à l'état de moelle grise.

Lorsque les métastases ne sont visibles qu'à l'examen microscopique, l'aspect est celui d'une moelle rouge, érythro-poïétique avec, çà et là, des îlots de moelle grise.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

La moelle est envahie par le néoplasme, elle réagit à son contact :

L'envahissement de la moelle par le néoplasme peut se faire soit sous forme de nodules cancéreux bien limités, avec parfois une coque conjonctive qui semble les isoler de la moelle environnante (CAROLI et LAVERGNE), beaucoup plus souvent l'envahissement se présente sous l'aspect d'une infiltration plus ou moins diffuse du tissu médullaire, mettant ce dernier directement en contact avec les cellules néoplasiques. Nous ne reviendrons pas sur l'aspect de ces dernières qui ont été décrites à propos de la ponction sternale.

La réaction fondamentale de la moelle dans cette variété d'anémie, c'est l'apparition de foyers d'érythro-poïèse au contact et à distance des éléments néoplasiques. Ces foyers sont constitués avant tout par des érythroblastes aux divers stades de leur évolution avec abondance des formes jeunes à protoplasme basophile dont nous avons décrit les caractères. A ces éléments se mêlent des myélocytes, mais en moins grande abondance.

Si cette métaplasie rouge est la lésion fondamentale et toujours rencontrée, son étendue est variable : parfois elle est diffuse, ailleurs elle se présente sous la forme d'îlots érythro-poïétiques plus ou moins abondants alternants avec des zones où la réaction de la moelle est toute différente. Celle-ci peut, en effet, en certains points se transformer en un tissu fibreux dans lequel on ne retrouve pas trace d'hématopoïèse et où l'on peut distinguer çà et là des nids de cellules néoplasiques (BEN RAÏS),

ailleurs elle est demeurée à l'état de moelle grise, et ceci rend compte du fait que la ponction sternale peut rencontrer tantôt une zone de moelle rouge en pleine réaction érythroblastique, tantôt une zone de moelle fibreuse, parfois enfin une zone de moelle grise. On a d'autant plus de chance de rencontrer une zone de métaplasie érythroblastique que celle-ci est plus diffuse, donc que l'érythroblastose sanguine est plus intense.

Quant aux lésions de sidérose, elles demeurent toujours discrètes au niveau de la moelle.

Lésions osseuses histologiques :

Elles peuvent faire complètement défaut, comme dans notre observation et celle de PAVIOT et LEVRAT. Elles sont en règle caractérisées par un processus destructif, ostéoporotique : les lamelles osseuses se décalcifient, deviennent minces et grêles et le tissu osseux se transforme progressivement en un tissu fibreux.

C'est plus rarement qu'à ce processus d'ostéolyse s'associe un processus constructif, toujours limité, avec élaboration de tissu osseux et hypercalcification.

Anatomie pathologique de la rate

Elle est le plus souvent le siège d'une hypertrophie modérée, mais elle est parfois susceptible d'atteindre un volume considérable, la rate pesant alors 6 à 800 grammes (BEN RAÏS).

Ces splénomégalias importantes sont en règle contemporaines de métastases au niveau de l'organe (KURPJUWEIT, BEN RAÏS, PAVIOT et LEVRAT, ROHR et HEGGLIN), mais cette éventualité ne paraît pas fréquente.

L'envahissement du tissu splénique peut se faire sous forme de nodules nettement limités, plus souvent sous forme d'une infiltration diffuse effaçant la structure des follicules et des cordons (BEN RAÏS, PAVIOT et LEVRAT).

C'est dans ces cas qu'on a pu signaler l'existence d'une sclérose plus ou moins importante de l'organe étouffant plus ou moins le tissu hématopoïétique.

Mais la lésion fondamentale de la rate, c'est l'existence d'une réaction myéloïde plus ou moins intense qui a été signalée toutes les fois que l'examen microscopique a été pratiqué.

A l'examen histologique, les follicules sont moins nets que normalement, leurs cellules se distribuent sans ordre au lieu de s'agencer régulièrement par rapport à l'axe artériel, parfois toute structure folliculaire a disparu.

La réaction myéloïde prédomine au niveau de la pulpe caractérisée par la présence de foyers d'érythroblastes aux diverses phases de leur évolution. A côté d'érythroblastes normaux on peut noter la présence d'hématies nucléées altérées avec des noyaux en forme de trèfle, en rosette, en bissac, d'hématies nucléées à double noyau, en mitose (KURPJUWEIT). A ces érythroblastes s'associent des éléments de la lignée granulocytaire où prédominent les formes jeunes. Comme au niveau de la moelle, cette réaction est d'intensité variable, parfois diffuse, ailleurs limitée à de petits foyers érythroblastiques.

Le plus souvent les lésions de sidérose sont discrètes, mais on a pu noter, dans certains cas, la présence de pigments ferriques en abondance, à la fois extra et intracellulaires, témoins d'une hémolyse intense au niveau de la rate (LUZZATO, FRESE, KURPJUWEIT, CAROLI et LAVERGNE).

Anatomie pathologique du foie

Les lésions du foie, lorsqu'elles existent, sont analogues à celles de la rate, mais elles ne sont pas aussi fréquentes.

Le foie peut être hypertrophié, mais le plus souvent il est de volume normal.

Il est d'une coloration brun clair.

Là encore, la lésion la plus fréquemment rencontrée c'est l'existence d'une métaplasie myéloïde soit intracapillaire, soit située entre les capillaires et les travées hépatiques, mais cette transformation est à la fois moins marquée et moins constante que celle de la rate.

Comme celle-ci il peut être le siège de foyers métastatiques se présentant sous la forme de nodules limités ou d'une infiltration en masse de l'organe.

On a signalé la possibilité de lésions de dégénérescence du parenchyme hépatique.

On a pu, dans certains cas, comme dans la rate, et en même temps, noter une infiltration pigmentaire plus ou moins importante, témoin d'une hémolyse accrue, mais dans l'ensemble les lésions de sidérose hépatique demeurent discrètes.

Anatomie pathologique des ganglions

Les ganglions n'ont pas été étudiés systématiquement. Dans quelques observations on a pu constater, comme dans notre cas particulier, qu'ils peuvent être le siège d'une métaplasie myéloïde (KURPJUWEIT, LAUNOIS), ce dernier auteur signale même la présence de globules rouges nucléés au niveau du tissu lymphoïde de l'appendice cœcal.

Les autres organes peuvent être ou non le siège de métastases. Mais ce qu'il est surtout intéressant de noter c'est que dans certains cas la métaplasie myéloïde est susceptible de dépasser les limites du système hémoformateur, c'est ainsi que dans notre observation personnelle on pouvait noter la présence d'hématies nucléées au niveau du tissu pulmonaire, que dans celui de MERKLEN il existait une infiltration érythroblastique des capillaires rénaux.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic se pose dans des circonstances variables :

1° Souvent le néoplasme est évident, soit que les symptômes en soient reconnus facilement, soit même que l'on ait la notion dans les antécédents d'une intervention pour cancer du sein, par exemple, ou d'une gastrectomie pour néoplasme. Il faut alors penser systématiquement à rechercher des métastases osseuses et l'existence d'un syndrome anémique associé à des douleurs est un argument de plus pour en suspecter l'existence. La formule sanguine et l'examen radiographique feront le diagnostic.

La constatation d'une anémie avec érythroblastose et myélocytémie a pu, dans de nombreux cas, permettre d'affirmer l'existence de métastases avant l'examen radiographique et alors que parfois rien, même cliniquement, ne permettait de les soupçonner, c'est ainsi que NÆGELI, AUBERTIN et plusieurs auteurs ont pu affirmer la carcinomatose médullaire sur le seul examen des lames de sang.

L'examen radiologique complet du squelette montrera le plus souvent des lésions diffuses où prédomine l'ostéoporose, à laquelle peut s'associer un processus ostéoplastique plus ou moins important. Mais il faut bien savoir que des radiographies normales ne permettent pas d'éliminer la possibilité de métastases diffuses car celles-ci peuvent être dans certains cas, comme le nôtre en particulier, purement médullaires.

Les données hématologiques permettent facilement de distinguer l'anémie érythroblastique cancéreuse de l'anémie cancéreuse simple que l'on observe surtout dans les cancers digestifs et celui de l'estomac en particulier : c'est une anémie du type secondaire, en règle hypochrome et s'accompagnant de leucocytose. Sur le myélogramme on constate une réaction médullaire le plus souvent assez faible, du type normoblastique.

On se souviendra à ce propos qu'une carcinomatose médullaire diffuse est susceptible de déterminer une anémie sans myélémie.

La ponction sternale, si l'os est touché, peut montrer la présence de cellules cancéreuses, mais la réaction érythroblastique intense qui caractérise le type d'anémie que nous étudions fait ici défaut et la moelle est au contraire, le plus souvent, très appauvrie.

2° Plus rares mais beaucoup plus intéressants sont les cas où le cancer primitif est latent. C'est alors le diagnostic d'un syndrome caractérisé, dans les cas typiques :

par une anémie avec érythroblastose et myélocytémie, anémie sévère dans la règle, à laquelle s'associe très fréquemment un syndrome hémorragique,

par une atteinte le plus souvent marquée de l'état général,

par des douleurs osseuses diffuses, persistantes, souvent particulièrement pénibles,

par l'existence possible mais non constante d'une splénomégalie modérée.

Devant un tel tableau, il faut savoir penser à une carcinomatose diffuse et pratiquer un examen radiographique de tout le squelette. Le diagnostic du cancer primitif n'est pas toujours facile, il faudra radiographier l'estomac, rechercher avec soin un petit cancer du sein, un cancer du corps thyroïde ou de la prostate. Il n'est

pas exceptionnel que le cancer primitif ne soit découvert qu'à l'autopsie.

Il ne saurait être question devant un tel tableau hématologique de discuter la maladie de Biermer, et ce n'est que dans la mesure où l'on n'admettrait pas la distinction fondamentale entre mégalo-blaste Biermérien et érythro-blaste définitif qu'il pourrait y avoir matière à confusion.

Rappelons que suivant la conception de NAEGELI, DI GUGLIELMO, CHEVALLIER, etc., il convient de réserver le nom de mégalo-blaste à la grande hématie nucléée qui correspond au mégalo-cyte de NAEGELI (hématie de $12\ \mu$ de diamètre au moins) et qui en est certainement la cellule mère. Le cytoplasme en est abondant et suivant le degré de maturité il est éosinophile, polychromatophile ou basophile.

Le noyau arrondi est assez gros, mais paraît assez petit par rapport à l'abondance du protoplasma. Il est « ponctué » de grains chromatinien. L'élément ressemble aux grandes hématies primordiales que l'on trouve dans le foie et le sang des embryons.

Ainsi brièvement défini, le mégalo-blaste est, comme le mégalo-cyte, presque pathognomonique de la maladie de Biermer.

Si l'anémie érythroblastique cancéreuse a été longtemps décrite comme une variété particulière d'« anémie pernicieuse » distincte seulement de l'anémie pernicieuse primitive par l'existence à son origine d'une cause connue : le cancer, une telle conception ne peut plus être aujourd'hui maintenue et la plupart des auteurs sont d'accord pour séparer complètement la maladie de Biermer des anémies cancéreuses.

La mégalo-blastose, la mégalo-cytose, la leucopénie en sont les traits hématologiques caractéristiques, ils ne sauraient prêter à confusion avec ceux du syndrome que nous étudions.

C'est lorsque le cancer ne fait pas sa preuve, et surtout si la symptomatologie est atypique (absence de douleurs, existence d'une splénomégalie importante) que le diagnostic pourrait être délicat.

L'érythroblastose cancéreuse n'a pratiquement jamais été observée chez l'enfant, ou du moins seulement associée à des tumeurs (sarcomes) qui ne laissent aucun doute sur le diagnostic, aussi n'envisagerons-nous pratiquement ce dernier que chez l'adulte :

Les anémies érythroblastiques primitives

Elles correspondent à certains des tableaux morbides autrefois décrits sous le titre de « leucanémie », au syndrome de splénomégalie avec anémie et myélémie de WEIL et CLERC, on les range aujourd'hui avec DI GUGLIELMO dans le cadre des myéloses érythrémiqes.

Elles sont caractérisées par un état anémique grave avec hépato-splénomégalie et présence dans le sang d'érythroblastes plus ou moins nombreux et immatures, souvent atypiques (paraérythroblastes).

Elles représentent pour beaucoup d'auteurs l'équivalent dans la série rouge de la leucémie dans la série blanche, avec existence entre les deux de formes de passage (érythro-leucémies).

Comme les leucémies, on peut les diviser en myéloses érythrémiqes chroniques correspondant aux leucémies myéloïdes chroniques et myéloses érythrémiqes aiguës (érythromyélose aiguë de CHEVALLIER) correspondant aux leucémies aiguës.

Certaines formes d'érythroblastoses cancéreuses dont l'évolution est lente, qui s'accompagnent d'une splénomégalie considérable (BEN RAÏS, PAVIOT et LEVRAT) pourraient prêter à confusion avec les premières.

Il est à noter que dans ces cas l'importance de la splénomégalie était plus le fait de l'envahissement de la

rate par le cancer et de sa transformation fibreuse que celui de sa métaplasie érythroblastique.

Et, de même, il est d'autres aspects qui par leur début brutal, leur évolution aiguë, fébrile, l'existence de manifestations hémorragiques sont susceptibles de réaliser des tableaux voisins des érythromyéloses aiguës.

En conclusion, en présence d'une érythroblastose avec splénomégalie, il faut penser à une myélose érythrémi-que, mais on ne saurait l'affirmer que si tous les éléments du syndrome sont présents. Si quelque particularité importante manque, s'il existe des signes atypiques, il convient d'examiner soigneusement le malade, de penser au cancer et de réserver son jugement.

Les anémies érythroblastiques secondaires

Le cancer en est de beaucoup, chez l'adulte, la cause la plus fréquente.

Parmi les autres causes d'anémie érythroblastique, nous retiendrons seulement pour les difficultés diagnostiques qu'elles pourraient présenter avec le tableau que nous étudions, certaines ostéoscléroses primitives de l'adulte.

On décrit, en effet, chez l'adulte (ASMANN, ASKANAZY, MOZER), des ostéoscléroses primitives susceptibles de se traduire par un tableau d'anémie avec myélémie, associé ou non à une splénomégalie.

En règle, les signes osseux (douleurs, fractures) font défaut.

Le diagnostic est fondé avant tout sur l'examen radiographique qui montre une augmentation irrégulière et d'intensité variable de la densité osseuse sans signes d'ostéoporose.

L'autopsie montre l'existence d'un processus ostéoplastique et d'une fibrose médullaire plus ou moins intense.

Il s'agit là, à vrai dire, d'affections exceptionnelles et peu connues dont la situation nosographique est encore mal définie.

Nous signalerons pour terminer que quelques cas exceptionnels de myélomes multiples (L. BERGER, R. et E. MACH), de maladies de HODGKIN à forme médullaire (VAN BUCHEM et BOTMAN) ont pu se traduire par un tableau analogue à celui que nous avons décrit.

Ce sont là des diagnostics d'exception sur lesquels il n'y a pas lieu d'insister ici.

PATHOGENIE

Tous les auteurs sont d'accord pour mettre sur le compte de la carcinomatose médullaire diffuse les caractéristiques de l'anémie érythroblastique.

Mais par quel mécanisme ces métastases médullaires déterminent-elles l'érythroblastose sanguine, la métaplasie érythroblastique, non seulement de la moelle, mais encore de la rate et souvent même du foie ?

Pour de nombreux auteurs : FRESE (1900), KURPJUWEIT (1903), ASKANAZY (1904), MACH et KLAGES (1930), NAEGELI (1931), le processus est le suivant : les métastases envahissant la moelle la détruisent, le résultat de cette destruction est le réveil d'une hématopoïèse compensatrice se manifestant par le retour à l'état fœtal des zones médullaires épargnées par la néoplasie et par l'apparition d'une hématopoïèse extra-médullaire au niveau de la rate et souvent du foie.

La conception de ROHR et HEGGLIN (1936) est un peu différente de la précédente.

Ces auteurs déduisent des résultats des ponctions sternales qu'il ont pratiquées que le cancer appauvrit uniformément la moelle et que la source essentielle des éléments nucléés doit être recherchée dans le développement d'une hématopoïèse extra-médullaire à la fois splénique et hépatique.

En résumé, pour tous ces auteurs, l'anomalie observée, la présence d'hématies nucléées est la conséquence de l'anémie, elle n'est que l'exagération de la réaction

normoblastique constatée dans le sang de toute anémie avec régénération lorsqu'elle atteint une certaine gravité.

Son intensité est subordonnée à celle de la réparation, c'est-à-dire d'une part à l'intensité de la réaction médullaire, d'autre part, et surtout pour certains, à l'existence d'une hématopoïèse extra-médullaire.

En opposition avec les auteurs précédents, certains auteurs ont pensé que le trouble observé devait relever d'une altération plus complexe de l'hématopoïèse.

WEIL et CLERC (1902) estiment qu'« il reste douteux que l'hyperplasie de la rate vienne compenser la destruction de la moelle ou son envahissement par la néoplasie ».

PARMENTIER et CHABROL (1909) invoquent une action *in situ* de la métastase cancéreuse. Ils rejettent l'idée d'une anhématopoïèse que contredit l'hyperplasie de la moelle et parlent d'hématopoïèse anormale, de dyshématopoïèse.

Ils suggèrent que cette dyshématopoïèse est la conséquence d'une action hémolytique exercée *in situ* par la métastase sur les éléments prêts à être lancés dans la circulation et ainsi cette dyshématopoïèse ne serait qu'un cas particulier de l'hémolyse cancéreuse.

RAGANEAU (1925), BEN RAÏS (1926), élèves de ROQUE, pensent que les métastases peuvent agir sur la moelle, soit d'une manière mécanique en l'étouffant (myélophtysie), soit d'une manière toxique (myélotoxicose) : il n'y a pas anhématopoïèse mais excitation de l'hématopoïèse dans une forme déviée : « l'activité de la moelle est troublée, elle ne mène plus jusqu'au bout l'évolution normale des éléments qu'elle est chargée de former, elle ne les forme plus dans les proportions habituelles où elle le fait ».

Mais, pour ces auteurs comme pour les précédents, il semble que la métaplasie myéloïde de la rate et du

foie traduise l'effort compensateur du système hématopoïétique pour réparer l'anémie.

Pour AUBERTIN (1927), « on doit distinguer deux phénomènes : l'anémie d'une part, l'excessive réaction myéloïde d'autre part. Cette dernière est indiscutablement liée à la présence dans la moelle même de métastases, c'est une « réaction d'irritation » qui amène parfois, par généralisation, une réaction parallèle dans la rate. Quant à l'anémie, il se peut qu'elle soit en partie d'origine hémolytique comme dans les autres cancers déglobuliseurs, puisque on retrouve dans le foie des signes d'hémolyse. Mais il se peut aussi qu'elle soit en grande partie liée à la lésion médullaire, ce serait, dans ce cas, un phénomène de dyshématopoïèse, lié étroitement à la présence de métastases médullaires et celles-ci se comporteraient vis-à-vis de l'érythropoïèse comme certaines tumeurs primitives de la moelle osseuse (DOMINICI) dans lesquelles l'anémie ne saurait être expliquée autrement que par la lésion même du tissu myéloïde ».

Pour notre part, nous ne pensons pas qu'il y ait lieu de dissocier la réaction érythroblastique médullaire de la réaction spléno-hépatique ou de l'anémie, elles nous semblent, au contraire, toutes intimement liées et l'hyperplasie érythroblastique, qu'elle soit médullaire, splénique ou hépatique nous apparaît, lorsqu'elle est intense, comme le facteur principal de l'anémie et non comme sa conséquence, à côté duquel l'éventuelle destruction de certaines zones médullaires par la néoplasie, l'hémolyse *in situ* et à distance ne jouent qu'un rôle de second plan.

En effet, la destruction de la moelle par les métastases (qu'il s'agisse d'une action mécanique ou d'une action toxique) est un fait inconstant :

Il est des cas comme le nôtre, celui de PARMENTIER et CHABROL, où il n'y a manifestement aucune diminution du champ de l'hématopoïèse mais, au contraire, une mé-

taplasie rouge diffuse, qui siège au maximum au contact même des cellules cancéreuses.

Dans d'autres cas, il existe bien un degré plus ou moins important de sclérose du système hématopoïétique, mais elle est largement compensée, lorsqu'il existe une érythroblastose sanguine importante, par l'hyperplasie rouge de zones médullaires qui normalement demeurent à l'état de moelle grise.

Quant à l'hémolyse, on peut se demander s'il n'y a pas lieu de réviser en partie la conception qui lui attribue classiquement un rôle prépondérant dans la genèse des anémies cancéreuses.

En ce qui concerne les faits particuliers qui nous occupent, dans la majorité des cas les signes certains d'hémolyse font défaut et, lorsqu'ils existent, on peut penser, dans certains cas au moins, qu'elle est plus la conséquence du trouble de l'hématopoïèse que sa cause.

Quoi qu'il en soit, les caractères de la réaction érythroblastique observée dans ce type d'anémie sont bien différents de ceux d'une réaction plastique, régénérative, telle qu'on peut l'observer à la suite d'hémolyse, d'hémorragies et, d'une façon générale, au cours de toute anémie qui se répare, telle qu'on devrait donc l'observer dans notre cas particulier si cette réaction érythroblastique ne traduisait que l'hyperplasie compensatrice du système hématopoïétique envers une cause anémiant locale (destruction médullaire) ou générale (hémolyse).

Du point de vue quantitatif une réaction régénérative se traduit par une augmentation plus ou moins importante du taux des réticulocytes qui de 1 à 2 p. 100 (chiffre normal) peut passer à 25, 30 et même 50 p. 100 du taux des hématies.

Quant aux hématies nucléées, si elles sont susceptibles après une spoliation sanguine aiguë massive de s'élever parfois très rapidement jusqu'à 10, 20, 30 et même 50 % du taux des leucocytes, il s'agit là d'un phénomène essen-

tiellement transitoire qui dure seulement quelques heures ou quelques jours, faisant bientôt place à une normoblastose qui n'apparaît en général que pour des taux d'hématies inférieurs à 2.000.000 et demeure modérée : de l'ordre de 100 à 200 hématies par mm³.

Au contraire, au cours de l'anémie érythroblastique cancéreuse, l'augmentation du taux des réticulocytes demeure modéré (3, 6, 9 p. 100 du taux des hématies avec un maximum de 19 p. 100 dans le cas MERKLEN).

Quant aux hématies nucléées, on les voit apparaître dans le sang pour des taux d'anémie souvent très faibles, parfois même en dehors de toute anémie (cas de WARD, ROHR et HEGGLIN), et en quantité le plus souvent élevée atteignant plusieurs milliers par mm³.

Du point de vue qualitatif au cours des réactions plastiques, les hématies nucléées, qu'elles viennent de la moelle ou d'ailleurs, sont le plus souvent des normoblastes, plus rarement des formes plus jeunes (proérythroblastes), mais quel que soit leur degré de maturation leur aspect est toujours semblable à celui des hématies rencontrées dans une moelle normale.

Au contraire, au cours des anémies érythroblastiques cancéreuses, les hématies nucléées ont souvent, comme nous l'avons vu, des aspects atypiques que l'on ne voit pas au cours des réactions précédentes.

Au total on n'a pas de raisons de considérer l'érythroblastose cancéreuse comme la conséquence de l'anémie.

Cette réaction érythroblastique ne comporte, malgré son intensité, aucun pronostic favorable.

Elle est bien différente de la normoblastose qui traduit l'effort régénérateur du système hématopoïétique et ne peut être interprétée que comme une altération primitive de l'hématopoïèse, responsable de l'anémie et développée sous l'influence du cancer, ainsi que le suggérerait d'emblée l'examen des étalements médullaires de notre malade où l'on voyait les érythroblastes former de

véritables foyers centrés sur des cellules cancéreuses, semblant être nés à leur contact.

Cette altération de l'hématopoïèse est caractérisée par la production au niveau des centres hémoformateurs d'un grand nombre d'érythroblastes dont la transformation en normoblastes et hématies ne s'accomplit plus suivant les modalités habituelles :

Un grand nombre d'entre eux passent en circulation sans arriver à maturation et certains de ces érythroblastes circulant présentent une structure manifestement pathologique.

Lorsqu'ils arrivent à maturation, les hématies auxquelles ils donnent naissance sont le plus souvent altérées (poikilocytose et anisocytose très accentuées).

Ces érythroblastes anormaux peuvent enfin être particulièrement fragiles ainsi qu'en témoigne dans certains cas l'existence d'une hémolyse importante, susceptible à l'extrême de réaliser un ictère (CAROLI et LAVERGNE). Lorsqu'il existe une érythroblastose sanguine importante, cette métaplasie érythroblastique déborde la moelle et des foyers d'hématopoïèse anormale apparaissent dans la rate et dans le foie, parfois même elle diffuse au delà pour s'étendre à d'autres territoires du mésenchyme réticulo-endothélial (au niveau des ganglions et même au niveau des poumons dans notre cas particulier ou des reins dans celui de MERKLEN).

Ces foyers myéloïdes métaplasiques sont doués d'une activité érythroblastique du même type que les foyers médullaires avec le même caractère d'érythroblastose pathologique que traduisent bien les atypies des érythroblastes.

Mais il importe de noter que cette hyperplasie érythro-myéloïde développée sous l'influence du cancer n'est pas un fait constant et l'on connaît des carcinomatoses

diffuses qui s'accompagnent d'une véritable aplasie médullaire et déterminent alors un tableau d'anémie sans myélémie.

Entre ce dernier aspect et celui que nous avons décrit, il convient de situer des formes qui s'accompagnent d'une réaction érythromyéloïde, nulle en certains points, discrète en d'autres, allant de pair avec une sclérose plus ou moins étendue, et qui ne se traduit dans le sang que par la présence de quelques normoblastes et de quelques myélocytes.

On conçoit, dans de tels cas, que le myélogramme sternal puisse ne montrer qu'une réaction banale et nullement significative, voire même pauvre et franchement hypoplastique.

C'est dans cet ordre de faits qu'il nous paraît logique de ranger les observations de ROHR et HEGGLIN dont la ponction sternale ne révèle aucune hyperplasie érythroblastique et dont la formule hématologique signale seulement la présence de quelques normoblastes.

Mais ceci n'inclut nullement que dans tous les cas le cancer appauvrisse uniformément la moelle, ce qui est contredit par tous les myélogrammes que nous avons rapportés, et que la source des hématies nucléées doive être uniquement recherchée, comme le pensent ROHR et HEGGLIN, dans la rate et dans le foie.

Il nous paraît au contraire important de noter, en ce qui concerne les faits que nous étudions, qu'une érythroblastose sanguine intense va toujours de pair avec une hyperplasie érythroblastique étendue du système hémato-poïétique et avant tout de la moelle.



De quel ordre de faits la réaction érythroblastique cancéreuse ainsi définie peut-elle être rapprochée ?

Il est de nombreux exemples, tant sur le plan clinique que sur le plan expérimental, de réactions analogues des organes hématopoïétiques développées sous l'influence d'agents irritatifs variés.

DOMINICI, il y a plus de quarante ans, avait déjà observé et décrit dans de remarquables travaux l'apparition de foyers plus ou moins diffus de métaplasie myéloïde de la rate et du foie après des saignées, des injections à l'animal de bacilles d'EBERTH ou de bacilles tuberculeux, soulignant bien ainsi la synergie réactionnelle des différents éléments constitutifs du système hématopoïétique.

Sur le plan clinique on pourrait multiplier les exemples de ces réactions myéloïdes :

C'est ainsi qu'au cours d'états infectieux divers ((septicémie, fièvre puerpérale, variole, etc.) et de certaines intoxications (benzol, or, thorium), on peut observer une leucocytose supérieure à 20.000 globules blancs avec une formule polymorphe où les myélocytes granuleux entrent dans une proportion parfois supérieure à 10 p. 100 et coexistent avec de plus ou moins nombreux normoblastes.

Le cancer ne nous apparaît donc que comme l'un des multiples agents susceptibles de déterminer une hyperplasie érythromyéloïde des organes hématopoïétiques, et ce qui individualise la réaction myéloïde cancéreuse que nous étudions c'est la participation prépondérante de la lignée rouge à cette myélémie irritative. Il n'en est d'ailleurs pas toujours ainsi et l'on connaît des carcinomatoses diffuses dont la réaction myéloïde intéresse seulement ou principalement la lignée granulocytaire.

Si, en général, même lorsqu'elle est étendue aux centres hématopoïétiques principaux ou accessoires, cette métaplasie érythroblastique développée sous l'influence

du cancer reste relativement modérée, ne constituant pas par elle-même une manifestation prépondérante ni réellement exubérante, il est cependant des cas où par sa particulière intensité, sa diffusion, sa jeunesse, la réaction érythroblastique tend à la malignité.

Et ceci nous amène à rapprocher certains aspects de l'érythroblastose cancéreuse des hyperplasies primitives et malignes du système érythropoïétique.

Nous retrouvons en effet des caractères hématologiques analogues à ceux que nous avons décrits dans le syndrome de splénomégalie avec anémie et myélémie isolé par WEIL et CLERC en 1902 et, d'une façon plus générale, dans les tableaux morbides que DI GUGLIELMO, CHEVALLIER, rangent actuellement dans le cadre des myélomes érythriques (érythromyéloses), qui pour beaucoup d'auteurs représentent l'équivalent dans la série rouge des myélomes leucémiques dans la série blanche.

Ces érythromyéloses sont caractérisées par une prolifération des cellules de la série rouge (hyperplasie) avec arrêt de maturation des éléments cellulaires (anaplasie) atteignant le système hématopoïétique tant au siège physiologique de l'érythropoïèse (prolifération normotope) que dans d'autres organes : foie, rate, ganglions lymphatiques (prolifération hétérotope).

Les lésions ainsi constituées sont irréversibles, leur évolution est fatale. Elles ne sauraient en aucune façon être considérées comme de nature réactionnelle à une cause anémisante, mais doivent au contraire être regardées comme une altération primitive de l'érythropoïèse.

Il est des cas d'érythroblastose cancéreuse, comme le nôtre en particulier, dont l'image médullaire, le tableau hématologique se confondent avec ceux de ces hyperplasies primitives et malignes : l'abondance des éléments, leur jeunesse, les anomalies cellulaires, le nombre des mitoses, toute l'image enfin peut être la même pour des origines différentes.

Mais, même dans ces cas, l'hyperplasie érythroblasti-

que demeure le plus souvent moins diffuse : si la métaplasie splénique est constante, elle demeure plus discrète et la splénomégalie est absente ou modérée.

Quant à l'atteinte du foie elle demeure inconstante, et la diffusion au mésenchyme réticulo-endothélial n'est signalée que dans quelques observations.

De tels aspects doivent être situés dans les faits intermédiaires aux hyperplasies simples et aux hyperplasies malignes, réalisant alors dans la série rouge l'équivalent des états leucémoïdes dans la série blanche, constituant à la limite des hyperplasies primitives et malignes du tissu érythropoïétique des myéloses érythroblastiques imparfaites, « des myéloses douteuses, des cas frontières aussi bien par la clinique et l'hématologie que par l'évolution et l'anatomie pathologique » (CHEVALLIER).

Si certains aspects de l'érythroblastose cancéreuse peuvent être rapprochés des hyperplasies primitives et malignes du tissu érythropoïétique, ils méritent encore plus de l'être des érythroblastoses obtenues chez l'animal à partir des substances cancérogènes avec lesquelles elle présente d'indiscutables ressemblances.

C'est ainsi que DE GAETANI et LANZA, chez des rats soumis à des badigeonnages par le benzopyrène, ont vu apparaître simultanément des sarcomes sous-cutanés et une anémie avec érythroblastose en même temps que les organes hématopoïétiques augmentaient de volume et que se manifestait une transformation érythromyéloïde plus ou moins intense du système hématopoïétique.

Et, de même, Jean BERNARD par injection intra-médullaire de goudron, a provoqué chez le rat l'apparition d'une érythroblastose. Mais celle-ci allait de pair avec une polyglobulie et non avec une anémie, comme dans notre cas particulier.

En fait, malgré cette opposition, il existe entre les deux processus de grandes analogies : dans l'un et l'autre cas il y a, en effet, hyperplasie du système érythro-

poïétique (médullaire avant tout) avec tendance à l'arrêt de maturation et abondance des formes jeunes, mais alors que dans un cas les cellules rouges évoluent jusqu'au stade de réticulocyte, ce qui explique la polyglobulie, dans l'autre elles s'arrêtent en majeure partie à celui d'hématie nucléée, ce qui explique l'anémie.

Mais, dans ces faits expérimentaux comme dans notre cas particulier, si les lésions hématiques et médullaires sont susceptibles d'être identiques à celles d'une végétation tumorale de la lignée rouge, il n'en est le plus souvent pas de même des lésions des autres secteurs du système hématopoïétique qui demeurent, en général, plus discrètes ou nettement différentes de celles des érythromyéloses.

Comparées à la réaction érythroblastique cancéreuse que nous avons décrite, ces érythroblastoses expérimentales représentent un pas de plus vers la malignité puisqu'elles sont irréversibles et persistent alors même que leur cause provocatrice a cessé d'agir, ce qu'on ne peut affirmer des réactions hémato'logiques au cancer.

Et, ainsi, nous voyons que partis des réactions érythroblastiques les plus simples, nous nous sommes progressivement approchés d'états plus voisins de la malignité, rejoignant les érythroblastoses expérimentales par corps cancérigènes et par leur intermédiaire les hyperplasies primitives et malignes du système érythropoïétique, peut-être même le cancer est-il susceptible, comme nous allons le voir, de déterminer une érythromyélose typique.

Ainsi se trouve montré, une fois de plus, qu'on ne saurait opposer d'une manière absolue les processus dits « réactionnels », bénins, et les processus ma'ins, qu'il existe entre les deux tous les intermédiaires et que l'on ne peut situer leurs limites avec précision.

L'anémie érythroblastique cancéreuse nous apparaît donc comme la conséquence de l'envahissement diffus du squelette par les métastases néoplasiques, mais est-ce le seul processus par lequel le cancer puisse déterminer une érythroblastose, et comment convient-il d'interpréter les observations d'érythromyélose aiguë chez des cancéreux dans lesquelles ni l'autopsie, ni l'examen histologique n'ont révélé la présence de métastases au niveau des fragments médullaires prélevés ?

Nous avons pu recueillir cinq observations qui nous semblent rentrer dans cet ordre de faits, deux d'entre elles sont rapportées par des auteurs italiens : MANAI et (1933) et GERIOLA (1936) comme des cas d'érythrémie aiguë, il nous a paru intéressant d'en rapprocher trois autres observations rapportées par BIZZARI (1920), MERKLEN (1925), LABBÉ et BALMUS (1935), qui présentent avec les précédentes de grandes analogies.

Le cas de MANAI (observation VII) concerne une femme de 28 ans atteinte d'un lymphosarcome du rectum, chez laquelle on vit s'établir assez brusquement un tableau d'érythrémie aiguë remarquable par l'intensité de la métaplasie érythroblastique : à l'examen du sang on comptait en effet 90.000 hématies nucléées par mm³ les derniers jours de la vie, cependant qu'on observait un hiatus érythémique par disparition complète des érythroblastes orthochromatiques, analogue à l'hiatus leucémique de NAEGELI.

Le cas de GERIOLA (observation VIII) concerne une femme de 33 ans atteinte d'un néoplasme gastrique. Il est rapporté comme une érythroleucémie à prédominance érythémique. La participation des éléments granuleux au processus pathologique nous y apparaît discrète (le taux des leucocytes demeurant compris entre 5.800 et 12.000, celui des myéloblastes entre 1 et 2 p. 100, celui des myélocytes entre 2 et 3 p. 100) et pas plus marquée que dans les autres cas d'érythrémie aiguë.

Le cas de LABBÉ et BALMUS (observation IX) est rapporté comme « une anémie pernicieuse ».

Celui de MERKLEN (observation X) comme « une anémie pernicieuse avec réaction hémohistioblastique ».

Celui de BIZZARI (observation XI) comme « une anémie grave leucanémique ».

Dans les trois cas, le syndrome hématologique s'est développé chez un sujet atteint de cancer gastrique. Dans chacun d'eux nous retrouvons, comme dans les observations précédentes et mêlées aux symptômes relevant de la néoplasie primitive, les caractéristiques fondamentales de l'érythromyélose aiguë :

Sur le plan clinique : l'anémie, l'hépto-splénomégalie, la fièvre, les hémorragies.

Sur le plan hématologique : la présence dans le sang périphérique d'érythroblastes plus ou moins nombreux et immatures avec présence de formes atypiques (para-érythroblastes).

Sur le plan anatomique, enfin, des lésions intéressant à la fois la moelle, le foie et la rate, montrant l'hyperplasie avec anaplasie des éléments de la série rouge.

Les observations de BIZZARI et MERKLEN sont remarquables par la présence, à côté d'érythroblastes à divers stades de leur maturation, d'éléments plus jeunes en nombre important, hémocytoblastes (BIZZARI) et même hémohistioblastes (MERKLEN), c'est-à-dire d'éléments analogues à ceux que l'on trouve dans le sang des leucoses aiguës.

Suivant la conception de CHEVALLIER, il faudrait sans doute ranger ces formes dans le cadre des érythroleucomyéloses aiguës, c'est-à-dire des formes intermédiaires à l'érythromyélose et à la leucomyélose aiguë et, de fait, il existait dans le cas de BIZZARI des lésions buccales ulcéro-nécrotiques analogues à celles des leucoses aiguës.

Comment convient-il d'interpréter dans ces cas les relations entre le cancer et l'érythromyélrose ?

Leur coexistence est-elle seulement le fait d'une coïncidence fortuite ? Nous ne le pensons pas.

En effet, l'érythromyélrose aiguë est une maladie rare (DE RODELLEC DU PORZIC, élève de CHEVALLIER, en a rapporté en 1938 une trentaine d'observations dans sa thèse). Le fait que nous ayons retrouvé cinq cas où elle coexiste avec le cancer, ce qui est loin d'être négligeable par rapport au nombre total d'observations relatées, nous semble déjà constituer une présomption contre cette hypothèse.

D'autre part, une telle conception ne tiendrait compte ni des données expérimentales (érythroblastoses par produits cancérigènes), ni du fait que la cellule cancéreuse est susceptible de déterminer, comme nous venons de le voir, la métaplasie érythroblastique du tissu hématopoïétique.

L'ensemble de ces considérations nous amène donc à admettre l'existence d'une relation pathogénique plus précise entre les deux processus.

A ce propos deux hypothèses nous semblent possibles :

Dans un premier ordre de faits on peut supposer que le cancer et l'érythromyélrose relèvent d'une même cause.

Nous avons vu, en effet, qu'érythromyélrose et leucomyélrose sont considérées comme des processus de même nature, que l'on rapproche actuellement des processus néoplasiques (théorie cancéreuse des leucoses). Cette conception, fondée sur d'importantes données expérimentales, nous amènerait à admettre qu'un même agent irritatif « cancérigène » a déterminé sur un terrain spécial tant la prolifération néoplasique de l'épithélium glandulaire que la prolifération du type érythroblastique du système hématopoïétique.

Telle est la conception à laquelle se range BIZZARI.

Dans un deuxième ordre de faits, on peut supposer que le cancer est la cause de l'érythromyélose et définir les faits précédents comme des érythromyéloses secondaires d'origine néoplasique. Mais par quel mécanisme le cancer aurait-il déterminé la métaplasie érythroblastique du système hématopoïétique ?

Est-ce par l'intermédiaire de métastases médullaires ? LABBÉ et BALMUS, malgré l'absence de cellules cancéreuses à l'examen histologique, considèrent, par analogie avec les observations d'anémie cancéreuse avec myélémie, que l'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer le tableau hématologique est celle d'une carcinomatose médullaire diffuse.

Notre observation et celle de PARMENTIER et CHABROL appuient indirectement cette conception. En effet, elles ont montré que les métastases peuvent affecter exclusivement la moelle, laissant celle-ci et le système osseux indemnes de toute lésion macroscopique, radiologiquement même les os peuvent paraître normaux, les cellules cancéreuses n'étant décelables que par l'examen histologique et encore parfois à l'état d'éléments isolés (dissémination cancéreuse granulique de notre observation personnelle). On conçoit dans ces conditions que l'examen histologique qui n'explore que quelques fragments médullaires puisse ne rien révéler d'anormal.

Et c'est ainsi que le cas de GERIOLA où il existait des douleurs osseuses diffuses qui sont, nous l'avons vu, un symptôme fondamental des carcinomatoses médullaires, alors qu'elles n'existent que d'une façon inconstante au cours de l'érythémie aiguë, pourrait bien rentrer dans un tel ordre de faits.

Par contre, ni l'observation de MANAI, ni celles de MERKLEN et de BIZZARI : il s'agit dans les trois cas de lésions squirrheuses apparemment peu métastatiques, ne nous fournissent d'arguments en faveur de cette hypothèse, et MANAI qui la considère comme peu probable soulève celle d'un stimulus toxique ayant son origine

dans le cancer et allant agir sur la moelle et les autres organes du système hématopoïétique.

Et, de fait, une telle conception peut être suggérée par l'étude de l'anémie érythroblastique cancéreuse : nous avons vu, en effet, que la cellule néoplasique est susceptible de dévier l'hématopoïèse normale, non seulement à son contact même au niveau de la moelle, mais encore à distance au niveau de la rate et du foie, il ne nous paraît donc pas invraisemblable de supposer que dans certains cas le cancer puisse déterminer une érythroblastose en dehors de toute métastase et seulement par l'intermédiaire des produits de son métabolisme charriés par le courant sanguin, qui ne sont d'ailleurs vraisemblablement pas différents de ceux que la cellule cancéreuse libère *in situ* au niveau de la moelle.

Cette conception trouverait une confirmation expérimentale dans les travaux de PARSONS :

Cet auteur, chez une souris inoculée avec de petites doses répétées de dibenzèneanthracène, vit se développer un sarcome fuso-cellulaire qui, lors de son quatrième passage, commença à s'accompagner d'altérations manifestes des organes hématopoïétiques et de la formule sanguine qu'il définit comme une « leucémie myéloïde ».

Le fait intéressant est que cette « leucémie myéloïde » s'est montrée transmissible étroitement et exclusivement avec le sarcome et a dû être considérée comme secondaire à la tumeur, puisque les manifestations hématologiques naissaient en même temps que celle-ci, s'accroissaient avec sa croissance et même régressaient dans les rares cas où le sarcome disparaissait spontanément, de telle sorte que les expériences suggérèrent à l'auteur : « qu'il existait dans la tumeur un facteur susceptible de stimuler la formation de certains types de leucocytes ».

On pourrait concevoir, par analogie, que les néoplasmes que nous avons étudiés aient pu produire un facteur susceptible de stimuler la prolifération des érythroblastes.

Et ainsi on verrait, suivant les cas :

que tantôt le cancer envahit la moëlle sans entraîner d'autre réaction que sa transformation fibreuse,

que tantôt il l'envahit et provoque à son contact une métaplasie érythroblastique, réalisant ainsi chez l'homme une véritable inoculation médullaire de l'agent irritant analogue à celle des leucémies et érythroleucémies expérimentales, entraînant secondairement une participation plus ou moins intense des autres organes du système hématopoïétique,

que parfois, enfin, il semble susceptible de déterminer cette métaplasie à distance et en dehors de toute métastase.

Autant d'éventualités qui mettraient bien en évidence tant le rôle du terrain que la possibilité de comportement biologique différent de tumeurs histologiquement analogues.

Quel est le mécanisme biochimique de cette hyperplasie érythroblastique ?

C'est là une question à laquelle on ne saurait répondre avec précision, et l'on ne peut que soulever à son propos un certain nombre d'hypothèses (LÉPER) :

Celle d'une carence locale : la cellule cancéreuse puise au niveau de la moëlle les aliments nécessaires à son développement : hydrates de carbone, protéines, corps gras, sels minéraux, etc., on conçoit qu'elle puisse priver les cellules rouges de substances indispensables à leur maturation normale et conditionner ainsi leur prolifération pathologique.

Il ne semble cependant pas qu'on puisse limiter le rôle de la cellule cancéreuse à une action purement locale et la constatation de foyers érythroblastiques à distance des cellules néoplasiques, les observations d'éry-

thromyélrose chez des cancéreux en dehors de toute métastase évidente, les expériences de PARSONS enfin, suggèrent que la cellule cancéreuse agit sur l'hématopoïèse par l'intermédiaire de produits de son métabolisme qu'elle déverse dans le milieu ambiant et qui, par leur diffusion, sont susceptibles de rendre compte de son action à distance.

Dans quel ordre de substances chimiques ces produits pourraient-ils se situer ?

S'apparentent-ils aux acides aminés : arginine, lysine, histidine, libérés par la destruction de la cellule cancéreuse et qui sont, comme on le sait, des facteurs importants de la régénération cellulaire ?

Ne pourrait-on pas plutôt, à la lumière des expériences de Jean BERNARD, de DE GAETANI et LANZA, se demander s'ils ne présentent pas quelque parenté chimique avec certains hydrocarbures polycycliques cancérogènes, c'est-à-dire avec des dérivés du benzènanthracène ?

Il ne s'agit là que d'hypothèses de travail sur lesquelles nous ne saurions insister dans l'ignorance où nous sommes tant du métabolisme des tumeurs que des réactions biochimiques du tissu myéloïde.

OBSERVATIONS

Les observations d'anémie érythroblastique par carcinomatose diffuse de la moelle osseuse sont assez nombreuses.

Nous n'avons résumé ici que celles qui présentaient un intérêt direct avec notre exposé, pour les autres nous renvoyons le lecteur aux indications bibliographiques et plus particulièrement en ce qui concerne les travaux français aux thèses de :

MARCORELLES (1910), RAGANEAU (1925), BEN RAÏS (1926), PERROT (1938).

OBSERVATION I : PAVIOT et LEVRAT (*résumée*)

G... Marie, 40 ans, ressent au sixième mois de l'évolution d'une tumeur du sein des douleurs dans l'hypocondre gauche et présente des épistaxis à répétition.

A l'examen : malade pâle et amaigrie. Il existe un néoplasme évident du sein droit avec ganglions axillaires et sus-claviculaires. Le foie déborde de trois à quatre travers de doigt, il est régulier, douloureux. La rate déborde d'un travers de main les fausses côtes, son bord antérieur est dur et tranchant, elle est douloureuse.

L'examen ophtalmologique montre la présence de grosses hémorragies rétinienues.

Examen hématologique :

Polynucléaires neutrophiles	57 %
— éosinophiles	
Myélocytes	9 %

Lymphocytes	7 %
Monocytes	27 %
<i>Hématies nucléées</i>	128 %
Anysocytose, poikilocytose, polychromatophilie.	

Les hématies nucléées dont le grand nombre frappe au premier examen de la lame, présentent des aspects très divers : on trouve en effet des éléments des deux lignées normoblastique et mégalo-blastique à des stades divers de maturation. Les formes les plus évoluées avec un noyau riche en chromatine, en tache d'encre, à protoplasma acidophile, sont les plus nombreuses, mais on voit également des normoblastes avec un protoplasma gris bleuté, et certains éléments sont franchement basophiles. On retrouve des formes extrêmement jeunes, celles-ci ont un noyau arrondi, volumineux, beaucoup plus clair, le protoplasma forme un mince anneau basophile autour du noyau. Certains éléments s'écartent tellement des érythroblastes habituels qu'on hésiterait à les classer dans la série rouge et qu'ils pourraient, à un examen superficiel, être pris pour des myéloblastes ou des lymphoblastes. On voit parfaitement sur la lame les formes intermédiaires entre ces formes jeunes et les normoblastes classiques.

Evolution : la malade meurt le lendemain avant qu'on ait pu faire une numération.

Autopsie

Le sein est envahi par un épithélioma adhérent au gril costal.

La rate est très volumineuse et très dure, à la coupe : pas de nodules cancéreux limités, mais le parenchyme splénique est densifié et sillonné de fines travées blanchâtres.

Le foie est volumineux, présente à la coupe deux nodules néoplasiques blanchâtres. En dehors de ces deux noyaux, il est infiltré par des travées blanchâtres analogues à celles de la rate.

Les différents os ont un aspect extérieur normal. A la coupe, la moelle est macroscopiquement saine, elle ne présente pas de nodules néoplasiques visibles.

Examen histologique

Le sein est le siège d'un épithélioma atypique.

Le foie est infiltré d'une façon diffuse par le néoplasme. Dans les lobules hépatiques respectés par la tumeur, on trouve entre les travées de REMAK des éléments cellulaires arrondis, isolés ou groupés en petits amas. Il s'agit d'éléments myéloïdes parmi lesquels on reconnaît des hématies nucléées, des myélocytes. Ces îlots hématopoïétiques sont très nombreux.

La rate est envahie d'une façon diffuse et totale par l'épithélioma. On peut cependant rencontrer en deux ou trois points, au milieu du cancer, des petits îlots lymphoïdes, reliquats des corpuscules de MALPIGHI. On trouve également de petits îlots myéloïdes avec de très nombreuses hématies nucléées.

La moelle osseuse est également envahie par le néoplasme. Celui-ci ne constitue pas de nodules limitées mais il infiltre d'une façon diffuse le tissu médullaire. Dans les points où il est respecté, le tissu médullaire présente des signes d'activité hématopoïétique dirigée surtout dans le sens de l'érythropoïèse. On trouve dans ces zones actives des globules rouges en abondance. Ces éléments sont de tailles très diverses, et l'on trouve en particulier des mégalo-blastes, à côté desquels on rencontre des myélocytes en nombre plus restreint. Tous ces éléments sont directement au contact des cellules néoplasiques.

OBSERVATION II. ROHR et HEGGLIN (*résumée*)

Une femme de 45 ans est hospitalisée pour une anémie grave. Elle a subi, à l'âge de 35 ans, une résection gastrique pour une tumeur de la petite courbure.

A 39 ans, on a dû lui faire une hystérectomie totale pour tumeur ovarienne (tumeur de KRÜCKENBERG : métastases ovariennes bilatérales d'un carcinome colloïde gastrique).

A l'examen : le foie est un peu augmenté de volume, la rate est volumineuse.

Examen du sang :

Globules rouges	1.100.000
Globules blancs	14.000

Hémoglobine	17 %
Poly. N.	54 %
Poly. B.	0,6 %
Monocytes	0,6 %
Lymphocytes	32 %
Myéloblastes	0,6 %
Myélocytes	10,3 %

Hématies nucléées : 50 % des leucocytes.

Plaquettes : 12.000.

Radio : multiples métastases osseuses, à la fois du type ostéoplastique et ostéoclastique.

Ponction sternale :

Poly. N.	47 %
Poly. E.	0,6 %
Poly. B.	0,8 %
Myéloblastes ^p	0,4 %
Promyélocytes	0,8 %
Myélocytes	0,8 %
Métamyélocytes	1,4 %
Normoblastes	101,8 %
Monocytes	4,6 %
Lymphocytes	42,8 %
Plasmazellen	0,2 %

$$\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0,5.$$

Autopsie :

Elle a montré l'existence d'une carcinomatose diffuse du squelette, d'une carcinomatose splénique avec réaction fibreuse et métaplasie myéloïde de l'organe.

OBSERVATION III. CAROLI et LAVERGNE (*résumée*)

Un malade, âgé de 37 ans, est hospitalisé huit mois après gastrectomie pour cancer du pylore, pour des troubles profonds de

l'état général marqués par la brusque apparition de fièvre, d'ictère et d'anémie. A l'examen, la température est à 39°, il existe un ictère franc, généralisé, avec présence d'urobiline dans les urines, mais pas de pigments biliaires. Les matières ne sont pas décolorées. La rate est nettement augmentée de volume.

Examen hématologique :

Globules rouges :	1.800.000.	Hémoglobine :	30 %
Globules blancs :	12.000.	Valeur globulaire :	1,3.

Formule leucocytaire :

Poly. N.	72 %
Poly. E.	4,5 %
Lymphocytes	
Moyens mononucléaires	7,6 %
Monocytes.....	4,5 %
Métamyélocytes N.	5,7 %
<i>Hématies nucléées :</i> 11,7 % des leucocytes.	

Résistance globulaire : H₁ : 0,62 — H₂ : 0,5 — H₃ : 0,3.

On recherche les isolysines dans le sérum pour les hématies d'un sujet du même groupe (III), cette recherche demeure négative.

Ponction sternale :

Le myélogramme montre une grosse activité de la moelle osseuse avec une très forte poussée érythroblastique :

Poly. N.	14,5 %
Poly. E.	
Poly. B.	
Métamyélocytes N.	5 %
Myélocytes N.	6,5 %
Myélocytes E.	1 %
Promyélocytes	2 %
Cellules souches	1 %
Erythroblastes	45 %
Proérythroblastes	18,5 %
Monocytes.....	2 %
Lymphocytes	4,5 %

$$\text{Rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythroblastes}} = 0,4.$$

Evolution : Après quelques jours la température baisse vers 38°, l'ictère diminue ainsi que la fragilité globulaire :

$$H_1 : 0,58 - H_2 : 0,54 - H_3 : 0,38.$$

L'anémie persiste et la généralisation cancéreuse fait ses preuves par l'apparition d'épanchements pleuraux et le développement rapide d'adénopathies généralisées. Le malade meurt le 4 mai.

Autopsie.

Elle montre :

1° des signes d'hémolyse : une rate hypertrophiée (240 gr.). Microscopiquement, outre la congestion des cordons, on observe la présence d'une grande quantité de pigments ferriques intra et extra-cellulaires. Il n'y a pas de métastases néoplasiques au niveau de la rate, le foie n'en contient pas non plus, on y observe quelques pigments, mais moins abondants qu'au niveau de la rate. Le rein et la moelle osseuse ne contiennent que très peu de pigments.

2° dissémination cancéreuse : infiltration néoplasique au niveau de la cicatrice, des ganglions rétropancréatiques, médiastinaux, double pleurésie hémorragique, le poumon présente un aspect broncho-pneumonique, mais l'examen histologique montrera qu'il s'agit d'une véritable alvéolite diffuse cancéreuse.

La moelle osseuse examinée au niveau des côtes et du sternum montre un aspect rouge d'hyperplasie, mais seul l'examen microscopique permet de mettre en évidence le cancer. Tout d'abord de simples frottis colorés au GLEMSA montrent d'énormes cellules disposées en amas, tout à fait anormales dans la moelle, qui semblent néoplasiques. Ce diagnostic est confirmé par l'examen des coupes après décalcification : la structure du néoplasme est la même que celle des autres métastases, on observe des nodules cancéreux souvent bien limités, bordés par une coque conjonctive, mais ailleurs les cellules cancéreuses se multiplient au contact même des éléments de la moelle osseuse. Dans les régions non envahies par le cancer, on observe une hyperplasie portant aussi

bien sur les cellules de la série rouge que sur celles de la série granulocytaire.

OBSERVATION IV. MERKLEN, GOUNELLE et WARTER (*résumée*)

C... Emile, 37 ans, est hospitalisé pour une asthénie et une pâleur progressives, apparues depuis quelques mois, accompagnées de violentes douleurs en ceinture, au niveau de la colonne lombaire et du bassin.

A l'examen : malade pâle et amaigri, asthénie extrême. Pas de subictère, pas d'œdèmes. Température à 39°.

Le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt.

La rate n'est ni palpable, ni percevable.

Examen hématologique :

	6 mars	17 mars	28 mars
	—	—	
Globules rouges	1.690.000	1.370.000	1.410.000
Hémoglobine	30 %	25 %	25 %
Valeur globulaire	0,90	0,96	0,89
Réticulocytes pour 100			
hématies	10	10	19
Leucocytes.....	22.200	16.700	12.800
Poly. N.	67	59	63
Poly. E.	2	—	1
Poly. B.	—	—	1
Myéloblastes	—	—	2
Prémélocytes	—	4	1
Myélocytes	4	5	4
Métamélocytes	—	7	6
Lymphocytes	6	3	3
Pléas mono.	10	13	10
Monocytes	11	9	8
Hématies nucléées.....	15	20	28
Hématies nucléées par			
mm ³	3.300	4.008	3.584

Parmi les hématies nucléées, il existe une forte proportion de mégalo blasts, de nombreuses hématies ont un noyau en feuille de trèfle.

L'étude de la formule d'ARNETH met en évidence la prédominance de polynucléaires neutrophiles insuffisamment évolués, ayant à peine dépassé le stade de métamyélocytes.

Plaquettes et épreuves plasmatiques :

	6 mars	21 mars	28 mars
	—	—	—
Plaquettes par mm ³	60.000	18.000	20.000
Temps de saignement ..	9 m. 30 s	—	15 m.
Temps de coagulation ..	9 m.	9 m.	—
Signe du lacet	Négatif	Négatif	Positif

Résistance globulaire : normale.

Radiographie : tassement du corps de L. I sans modification sensible de la densité osseuse. Les autres vertèbres, les os longs, sont radiologiquement normaux.

Evolution : rapidement fatale, le malade présente des épistaxis profuses et répétées, aux points d'injection des piqûres apparaissent de gros hématomes. L'examen du fond d'œil montre la présence de nombreuses hémorragies rétinienne.

Le foie augmente de volume, la rate devient perceptible.

Le malade sombre dans le coma et meurt.

Autopsie

Foie : volumineux (6 kgs), est le siège d'un épithélioma primitif des voies biliaires intrahépatiques.

Rate : 250 gr. Coloration normale.

Histologie : Forte congestion, la lymphoïese est active, mais les éléments lymphoïdes n'arrivent pas à maturation. Les centres germinatifs montrent de nombreuses cellules caryoclasiques. Dans les sinus on constate la présence de myéloblastes, d'érythroblastes, de quelques plasmocytes. Très peu de cellules à noyau caryorrhétique, mais mitoses fréquentes.

Squelette et moelle osseuse : moelle fémorale, sternale, costale, très pâle. Il en est de même de la moelle vertébrale.

Histologie :

Moelle vertébrale : envahissement cancéreux diffus. La moelle a tendance à devenir fibreuse, çà et là persistent cependant de petits foyers d'hématopoïèse active.

Moelle costale : l'image histologique est différente : d'un côté, envahissement cancéreux diffus, de l'autre, moelle très active dont les éléments très nombreux sont serrés les uns contre les autres : mégacaryocytes avec souvent de nombreux noyaux, myéloblastes en grande abondance, parfois multinucléés, myélocytes, normoblastes et mégaloblastes avec figures de caryorrhexis fréquentes. L'hématopoïèse est donc partiellement conservée et exagérée.

Moelle fémorale : sur le fragment étudié, pas de métastases. La moelle est grasseuse avec de grandes plages actives identiques à celles de la moelle costale.

Moelle sternale : envahissement néoplasique massif. L'hématopoïèse n'est active qu'en quelques foyers de faible étendue.

Ganglions : métastases diffuses. Quelques rares normoblastes et éléments en mitose. Les lymphocytes adultes sont rares.

Reins : infiltration lympho-plasmocytaire et normoblastique de certains capillaires.

OBSERVATION V. — PERROT (résumée)

B... G., 50 ans, est hospitalisé pour des douleurs assez vives apparues au niveau du bassin, des membres inférieurs, du thorax. Ces douleurs à type d'élançement, de constriction subissent des paroxysmes dont l'intensité a obligé le malade à interrompre son travail.

Il se plaint également d'anorexie, il présente de la dyspnée à la marche. Depuis trois mois, il a constaté l'apparition d'une adénopathie inguinale droite non douloureuse.

A l'examen : on est en présence d'un malade pâle, amaigri, dyspnéique.

Au cœur : bruit de galop. Tension artérielle : 23-14.

Le foie est gros, débordant les fausses côtes de trois travers de doigt. Sa surface est lisse, il est dur, légèrement douloureux.

La rate est percutable sur trois travers de doigt.

Le malade accuse spontanément des douleurs au niveau du thorax, et on constate à la palpation l'existence de points douloureux à la pression au niveau de l'articulation sacro-iliaque, de l'ischion droit et du sternum.

Il existe deux gros ganglions inguinaux droits de la taille d'une noix.

Examen hématologique :

Globules rouges	3.300.000	Hémoglobine	75 %
Globules blancs	9.000	Valeur globulaire..	1.13
Poly. N.	48 %		
Poly. E.	2 %		
Lymphocytes	1 %		
Grands lympho.....	1 %		
Moyens mono.	31 %		
Grands mono.	4 %		
Myélocytes	6 %		
Métamyélocytes	1 %		
Cellules jeunes	1 %		

Normoblastes : 10 % des leucocytes.

Devant ce tableau d'anémie avec myélémie, on pense à l'existence d'un néoplasme avec métastases ostéomédullaires diffuses et l'on recherche le néoplasme primitif. Le toucher rectal montre l'existence d'une prostate volumineuse, bosselée et dure, siège probable du cancer original.

Les radiographies du squelette montrent l'existence de métastases multiples (bassin, côtes, colonne dorso-lombaire), celles-ci sont faites de foyers d'opacification discrète d'une part, et de densification accentuée d'autre part.

La biopsie d'un ganglion inguinal affirma l'existence d'un épithélioma cylindrique d'origine glandulaire, sans permettre de préciser son siège.

Ponction sternale :

Poly. N.	16 %
Poly. E.	1 %

Promyélocytes	3 %
Myélocytes N.	7 %
Myélocytes E.	1 %
Métamyélocytes N.	4 %
Cellules souches	2 %
Monocytes	2 %
Lymphocytes	4 %
Proérythroblastes	17 %
Erythroblastes	43 %

granulocytes

Rapport : ————— = 0,66

érythroblastes

Temps de saignement : 3 m.

Temps de coagulation : 11 m.

Plaquettes sanguines : 200.000.

Evolution : les signes de défaillance cardiaque persistent ainsi que les douleurs que n'améliore par la radiothérapie. Le malade meurt trois mois après son entrée à l'hôpital.

L'autopsie n'a pas été possible.

OBSERVATION VI. — DELCOURT (résumée)

Madame D... est atteinte d'un néoplasme ulcéré du sein avec de grosses métastases axillaires, elle a subi dix semaines auparavant l'amputation du sein gauche.

Quelques épistaxis avant l'hospitalisation.

A l'examen : l'état général semble satisfaisant mais il existe un certain degré d'anémie, la malade est subfébrile.

L'examen radiologique montre la présence de métastases osseuses diffuses (en particulier dans le bassin et les clavicules).

Un traitement radiothérapique est institué. L'évolution sera marquée par l'apparition de violentes douleurs lombaires, inguinales, costales, d'une hépato-splénomégalie douloureuse, d'épistaxis à répétition. Mort deux mois après la sortie.

Formule sanguine :

Globules rouges	3.960.000
Globules blancs	5.800

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	41 %
Myélocytes neutrophiles	17 %
Myélocytes basophiles	1 %
Promyélocytes neutrophiles	6 %
Lymphocytes	20 %
Grands mononucléaires	4 %
Blastes	11 %

Hématies nucléées : 82 % des leucocytes.

<i>Hématies nucléées par mm³</i>	4.500
---	--------------

Sur cent hématies nucléées :

Erythroblastes basophiles	1 %
Erythroblastes polychromatophiles ...	6 %
Erythroblastes orthochromatophiles ..	92 %
Mégaloblastes (12 μ , 2 noyaux)	1 %

Ponction sternale :

Polynucléaires N.	34,5 %
— B.	0,5 %
— E.	0,5 %
Métamyélocytes N.	2,5 %
Myélocytes N.	14 %
Promyélocytes	0,5 %
Leucoblastes	2,5 %
Erythroblastes polychromatophiles	27,5 %
— basophiles	2,5 %
Macroblastes	1 %
Cellules de Rieder	1,5 %
Lymphocytes	12 %
Monocytes	1 %

granulocytes

Rapport : ————— = 1,77.

érythroblastes

Réticulocytes : 6 %. Plaquettes : 112.800 par mm³.

Evolution des éléments sanguins :

1° Hématies. L'anémie s'est maintenue dans des limites étroites autour de 3.900.000.

2° Leucocytose. La leucocytose globale était de 5.800 à l'entrée, elle s'est élevée graduellement jusqu'à 14.500 pour s'abaisser ensuite brutalement au-dessous de 3.000 et commander l'arrêt de la radiothérapie.

3° Hématies nucléées. A 4.500 au début par mm³, elles se sont maintenues élevées jusqu'à la sixième séance de rayons pour s'abaisser ensuite mais non parallèlement à la leucocytose.

OBSERVATION VII. — MANAI (résumée)

S. A., 28 ans, présente depuis un mois du ténésme rectal, des douleurs au moment de la défécation, des selles sanglantes, des troubles digestifs : inappétence, vomissements. Elle a de la fièvre.

A l'examen : légère altération de l'état général. Le foie et la rate semblent normaux. Rien à signaler au niveau du squelette. Le toucher rectal révèle la présence d'un cancer recto-sigmoïdien à forme squirrheuse.

Examen hématologique (20 février 1929) :

Globules rouges	4.110.000
Globules blancs	5.800
Valeur globulaire	1 %

Formule leucocytaire :

Polynucléaires N.	73 %
— E.	3 %
— B.	1 %
Lymphocytes	15 %
Monocytes	8 %

L'évolution fut marquée par une altération rapide et profonde de l'état général, avec aggravation des douleurs rectales et des troubles digestifs, persistance de la fièvre, apparition de pâleur, de subictère des conjonctives, d'œdème des membres inférieurs,

d'épanchements pleuraux, péricardique et d'une ascite, cependant que la rate et le foie augmentaient rapidement de volume, débordant de trois, puis quatre travers de doigt le rebord costal.

De nouveaux examens de sang furent alors pratiqués :

	22/3/29	30/3/29	5/4/29
Globules rouges	3.200.000	2.500.000	2.200.000
Hémoglobine	60	54	50
Valeur globulaire	0,90	1,08	1,10
Eléments nucléés	10.000	50.000	95.000
Eléments histioides	—	présents	tr. abondants
Hémocytoblastes	—	3	3
Proérythroblastes	—	5	16
Erythroblastes baso.	9	26	53
Erythroblastes polychr. ...	15	42	12
Erythroblastes orthochr. .	39	17	—
Mégaloblastes	—	—	5
Myéloblastes	—	—	2
Myélocytes	—	2	7
Poly. N.	29	3	2
Poly. E.	—	—	—
Poly. B.	—	—	—
Lymphocytes	8	2	—
Monocytes	—	—	—

La malade meurt trois mois après le début des troubles (6 avril 1929).

Autopsie : néoplasme recto-sigmoïdien adhérent au petit bassin avec métastases vésicales et vers les ganglions mésentériques.

Rate : augmentée de volume, à la coupe : parenchyme mou, couleur rose pâle. Pas de métastases.

Histologie : atrophie des follicules, hypertrophie du réticulum.

La rate est le siège d'une réaction érythroblastique intense avec prédominance des formes jeunes à protoplasma basophile.

On note la présence de pigments ferriques.

Foie : augmenté de volume, surface lisse, consistance molle. A la coupe, on trouve les traces d'une légère stase biliaire et l'on observe la présence de nombreux points de couleur rouge vif qui tranchent nettement sur le fond du reste du parenchyme.

Histologie : au niveau de ces zones, on met en évidence la présence d'érythroblastes basophiles et de quelques proérythroblastes. Il existe des lésions de dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, celles-ci contiennent des pigments ferriques.

Moelle osseuse : elle apparaît rouge, érythropoïétique, dans tous les os longs et courts où elle est prélevée.

Histologie : elle est, tout comme la rate, le siège d'une réaction érythroblastique intense.

Lymphatiques : ils ne présentent pas de métaplasie érythroblastique.

OBSERVATION VIII. — GEBIOLA (résumée)

Une femme, âgée de 33 ans, présente depuis quatre mois des troubles douloureux épigastriques rythmés par les repas.

Depuis deux mois elle a commencé à pâlir; depuis quinze jours elle se plaint de douleurs osseuses, sternales, sacrées, coccygiennes, sa température s'est élevée au-dessus de la normale. A l'examen : malade pâle, mais ne semblant pas notablement amaigrie. Le foie déborde de deux travers de doigt. Il est lisse, régulier, indolent. La rate déborde le rebord costal de trois travers de doigt, elle est indurée, non douloureuse.

La radiographie montre une image lacunaire de la région pylorique.

Examen hématologique :

Globules rouges	2.225.000
Cellules nucléées	12.000
Valeur globulaire	0,77
Plaquettes	75.000
Poly. N.	21 %
Poly. E.	3

Poly. B.	—
Lymphocytes	16,6
Monocytes	0,7
Hémocytoblastes	0,7
Myéloblastes	1
Myélocytes	4,6
Métamyélocytes	19,7
Erythroblastes	32,6
Proérythroblastes	0,7

Poikilocytose, anisocytose, polychromatophilie, présence de corps de JOLLY. Nombreux réticulocytes.

Hémolyse : H_1 : 4,6 — H_2 : 4,4 — H_3 : 3,6.

Biopsie médullaire : pratiquée au niveau du tibia droit, elle a montré la présence de tissu graisseux prédominant sur les portions érythropoïétiques. Ces dernières sont le siège d'une activité intense : présence de nombreux érythroblastes basophiles, polychromatophiles, orthochromatiques. La leucopoïèse est notable mais moins importante ; on note la présence de cellules myéloïdes indifférenciées (hémocytoblastes) en nombre discret. On n'observe ni mégaloïdies, ni mégaloïdies. Peu d'éléments sont en caryokinèse.

Ponction splénique : intense métaplasie érythroblastique, nombreuses cellules indifférenciées (hémocytoblastes) et présence d'hémohistioblastes. Très nombreuses caryokinèses. Quelques plasmazellen.

Evolution : altération rapide de l'état général, accentuation de la pâleur, fièvre persistante. Augmentation du volume du foie et de la rate, apparition d'adénopathies cervicales et axillaires, d'une ascite, d'un épanchement pleural bilatéral, d'œdème des membres inférieurs et mort un mois et demi après la première hospitalisation.

Autopsie

Estomac : néoplasme de la région prépylorique avec métastases ganglionnaires adhérentes à la tête du pancréas.

Rate : volumineuse : 600 grammes. A la coupe : couleur rouge brun, léger état de sclérose.

Histologie : disparition des follicules. La pulpe est le siège d'une réaction érythroblastique intense qui se présente sous forme d'îlots de dimensions variables. On trouve également des éléments myéloïdes au niveau des capillaires artériels.

On note, parmi les éléments précédents, isolées ou groupées en amas, des cellules géantes à noyaux arrondis ou polymorphes qui ont les caractères des mégacaryocytes. Il ne semble pas y avoir d'hyperplasie des éléments du réticulum. Pas de signes de sidérose.

Foie : très augmenté de volume. A la coupe : parenchyme pâle.

Histologie : réaction érythroblastique intense. Lésions diffuses de dégénérescence graisseuse du tissu hépatique. On ne note pas la présence de pigments ferriques.

Moelle osseuse : les fragments de moelle costale et sternale prélevés apparaissent riches en graisse et pauvres en tissu érythropoïétique.

Ganglions abdominaux : à côté de métastases, ils présentent des foyers de métaplasie myéloïde.

OBSERVATION IX. — LABBÉ et BALMUS (*résumée*)

T..., 55 ans, est hospitalisé pour un syndrome douloureux épigastrique remontant à plusieurs mois. Le diagnostic de sténose du pylore ayant été porté, on s'apprêtait à opérer le malade, mais la brusque aggravation de son état fit juger l'intervention impossible et il fut dirigé sur un service de médecine.

A l'examen : malade profondément amaigri et anémié, présentant des hémorragies buccales et des taches purpuriques sur l'abdomen et sur les jambes.

Le foie est de dimension normale, la rate n'est pas sensible au palper. Sang :

Examen hématologique :

Globules rouges	1.640.000
Globules blancs	30.000
Valeur globulaire	1,09

Réticulocytes 13 p. 100 hématies

Formule leucocytaire :

Poly. neutrophiles	77,5 %
Poly. éosinophiles	0,5
Poly. basophiles	0,5
Grands mononucléaires	1
Moyens mononucléaires	1,5
Lymphocytes	0,5
Myélocytes	15
Formes de transition	3
Cellules de Türck	0,5
Hématies nucléées	21,5

Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.

Les hématies nucléées sont représentées la plupart par des normoblastes acidophiles, polychromatophiles et basophiles, il existe même quelques mégalo blastes (1 % des leucocytes).

Les plaquettes sanguines sont très diminuées : 5.200. La coagulation sanguine est retardée, le temps de saignement prolongé et le caillot se rétracte mal.

Deux jours après son entrée à l'hôpital le malade succombe.

Autopsie :

Estomac : cancer du pylore à forme squirrheuse.

Foie : de dimension normale. Pas de métastases cancéreuses.

Histologie : forte congestion. Dans les espaces portes, on remarque des amas de cellules rondes : hématies nucléées et myélocytes. Il existe des lésions de dégénérescence vacuolaire. Certaines cellules sont chargées de pigments ferriques.

Rate : hypertrophiée, congestionnée, pesant 500 grammes.

A la coupe : rouge et gorgée de sang. Pas de métastases.

Histologie : les corpuscules de MALPIGHI sont de dimensions très réduites.

Il existe un développement considérable de la nappe réticulée et de la pulpe splénique. Dans les cordons, riches en cellules, on trouve au milieu des cellules du tissu réticulo-endothélial de nom-

breuses hématies nucléées à type de normoblastes et des myélocytes.

Moelle osseuse : examinée au niveau des côtes et du sternum, elle offre une coloration rouge à la périphérie et jaune grasseuse au centre, elle a donc subi une réviviscence incomplète.

Histologie : on retrouve des régions formées par de la graisse et des zones de sclérose. De place en place, il existe des foyers de moelle en activité érythropoïétique constitués par des hématies nucléées à protoplasma acidophile mais surtout basophile ou polychromatophile : normoblastes et mégaloblastes. Les noyaux sont tantôt réguliers, tantôt en voie de division. A côté de ces foyers de cellules rouges, on en rencontre d'autres constitués par des cellules blanches : myéloblastes et myélocytes.

OBSERVATION X. — MERKLEN, WOLFF et OBERLING (*résumée*)

C..., 37 ans, souffrant depuis cinq ans de troubles gastriques et porteur d'une syphilis mal soignée est hospitalisé à la suite de l'aggravation de ses troubles digestifs.

A la radio, on constate l'existence d'une infiltration de la partie inférieure de l'estomac. Malgré de sérieuses présomptions en faveur d'un néoplasme, on essaie un traitement mercuriel et iodé.

Coïncidant avec le début de la médication, des hémorragies buccales et stomacales apparaissent ainsi que des manifestations purpuriques, la température s'élève, un état d'anémie accusée et progressive se développe et s'exagère rapidement. Ces troubles obligent à transférer le malade dans un service de médecine.

A l'examen : sujet pâle et un peu amaigri. Asthénie profonde. Hémorragies gingivales et buccales, taches purpuriques multiples au niveau des cuisses, des coudes, du thorax.

La température oscille entre 38° et 39°.

Le foie déborde le rebord costal de deux travers de doigt, il n'est pas douloureux, la rate est perceptible mais non palpable.

Examen hématologique :

Hématies 1.525.000

Leucocytes	8.900
Valeur globulaire	1,6

Formule leucocytaire :

Polynucléaires.....	52 %
Lymphocytes	10
Grands mononucléaires	17
Hématies nucléées.....	65 % des leucocytes
Grosses cellules volumineuses, de forme variable et irrégulière, avec de petits prolongements pseudopo- diques, à protoplasma basophile contenant des granulations azuro- philes minuscules et à noyau lar- gement réticulé et parfois d'aspect vacuolaire	21 %

Ces éléments d'abord interprétés par les auteurs comme des myéloblastes très indifférenciés furent ensuite considérés après les examens histologiques des organes hématopoïétiques comme des hémohistioblastes (cellules de FERRATA).

Parmi les hématies, on trouve des normo et des mégalo blastes pour la plupart orthochromatiques ou polychromatophiles, mais certains sont nettement basophiles. Plusieurs figures de mitoses (environ 3 %) sur les frottis.

Temps de coagulation : 20 à 25 minutes.

Temps de saignement : 1 h. 30.

Plaquettes : 50.000.

Hémoculture négative.

L'évolution fut marquée par une rapide aggravation de l'état général, l'apparition de nouvelles hématoméses, d'un épanchement péritonéal et le malade décédait quinze jours après son hospitalisation dans le service.

Autopsie :

Estomac : limite plastique de la région pylorique.

Rate ; très volumineuse, pesant 600 grammes. A la coupe, parenchyme mou, rose grisâtre.

Histologie : le tissu lymphatique est plutôt hypoplasique, la pulpe rouge gorgée de sang. Les sinus sont bourrés d'éléments nucléés d'aspect variable : le plus souvent on voit des cellules volumineuses à contour irrégulier, à cytoplasme sombre et parfois nettement basophile. Les noyaux sont irréguliers, à chromatine abondante, sans nucléole évident. A côté de ces éléments, il y a des cellules de taille identique mais à cytoplasme clair dont le noyau, muni de rares nucléoles, présente une fine charpente chromatiniennne. Tous ces éléments sont si nombreux qu'ils se tassent les uns contre les autres, prenant ainsi des aspects polygonaux, mêlés à des hématies nucléées, ils représentent presque tout le contenu des sinus.

Les cellules endothéliales sont le siège de phénomènes hyperplasiques : leur noyau se montre volumineux et arrondi, leur cytoplasme si abondant, qu'elles affectent l'allure de cellules épithéliales, les éléments ainsi tuméfiés entrent en desquamation, on les retrouve à l'intérieur des sinus où ils se confondent avec les cellules décrites plus haut.

Il existe de nombreux macrophages chargés d'hemosidérine.

Foie : très augmenté de volume pesant 2.100 grammes. Teinte brun grisâtre à la coupe.

Histologie : les capillaires intralobulaires sont uniformément dilatés, ils contiennent les mêmes cellules que celles rencontrées dans les sinus spléniques.

On note des lésions de dégénérescence des cellules hépatiques, une surcharge ferreuse manifeste.

Moelle osseuse : prélevée au niveau du fémur, elle apparaît rose pâle, en pleine réviviscence.

Histologie : la moelle est très active, on y rencontre en nombre considérable les grandes cellules basophiles trouvées dans les sinus spléniques et les capillaires hépatiques. L'hématopoïese se produit presque exclusivement suivant le type mégaloblastique et on observe toutes les formes intermédiaires entre les grandes cellules basophiles et les mégaloctes : mégaloctes basophiles, polychromatophiles et orthochromatiques.

Ganglions lymphatiques périgastriques : ils sont envahis par les cellules cancéreuses : ils ont subi une transformation hémopoïétique partielle.

OBSERVATION XI. — BIZZARI, (résumée)

B. S., 26 ans, est hospitalisé pour des troubles digestifs survenant après les repas, accompagnés d'amaigrissement et de pâleur.

Examen : malade pâle et amaigri. La température après une phase d'hyperthermie à 38°5, 39°, ayant duré 15 jours, est normale au moment de l'hospitalisation. Le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume.

Examens hématologiques :

	28 juin	15 juillet
	—	—
Globules rouges	1.200.000	800.000
Valeur globulaire	0,62	0,50
Globules blancs	13.300	14.900
Globules rouges nucléés	24.700	19.100
Hémocytoblastes	13	9
Promyélocytes N.	7	8
Myélocytes N.	7	8
Métamyélocytes et poly. N.	41	47
— E.	3	2
Mastleucocytes	1	2
Lymphocytes	19	21
Monocytes	6	2
Cellules de Târk.	1	1

Sur cent globules rouges nucléés :

Proérythroblastes	15	22
Erythroblastes	82	77
Mégaloïoblastes	3	1

Anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, présence de granulations basophiles, de corps de JOLLY.

Evolution : altération progressive de l'état général, aggravation de l'anémie, apparition d'hémorragies gingivales, pharyngées, nasales qui se répètent jusqu'à devenir continues en même temps qu'on note l'apparition de lésions d'allure scorbutique des muqueuses buccale et gingivale.

La température oscille pendant toute l'évolution entre 37°8 et 38°3.

La mort survient un mois après l'hospitalisation, un an environ après l'apparition des premiers troubles gastriques.

Autopsie :

Estomac : ulcération de la région prépylorique, reposant sur une zone d'induration mal limitée.

Rate : un peu augmentée de volume, de consistance molle, d'aspect rougeâtre à la coupe.

Foie : de volume normal, de consistance molle, jaunâtre à la coupe.

Moelle osseuse (côtes et os spongieux) : aspect grisâtre.

Examen histologique

Estomac : épithélioma à forme squirrheuse.

Frottis de moelle (os courts) : peu riches en éléments nucléés. Ceux-ci sont en majorité des hémocytoblastes, promyélocytes et myélocytes, relativement plus rares sont les éléments érythroblastiques aux divers stades de leur évolution.

Rate : le réticulum splénique n'est pas épaissi. La pulpe est abondante et essentiellement constituée par des éléments myéloïdes parmi lesquels prédominent de beaucoup les hémocytoblastes, souvent disposés en nids dans les cordons et les sinus de la rate.

A côté des hémocytoblastes, présence de myélocytes neutrophiles et éosinophiles, très nombreux érythroblastos souvent rassemblés en petits foyers.

Les sinus sont remplis des éléments que nous avons décrits. Pas de pigments intra ou extra cellulaires.

Il existe une atrophie des follicules spléniques.

Foie : infiltration diffuse du foie du type myéloïde constituée

par les mêmes éléments que ceux qui sont décrits dans la moelle avec prédominance d'hémocytoblastes disposés en foyers. Cette infiltration prédomine à l'intérieur des capillaires intralobulaires.

Il existe un certain degré de dégénérescence graisseuse des cellules du parenchyme.

Ganglions lymphatiques mésentériques : métaplasie myéloïde incomplète.

CONCLUSIONS

I. — Au cours des carcinomatoses métastatiques diffuses de la moelle osseuse, en règle secondaires à un cancer glandulaire, le plus souvent gastrique, on peut observer un syndrome caractérisé par :

une anémie avec érythroblastose et myélocytémie, anémie sévère dans la règle, à laquelle s'associe fréquemment un syndrome hémorragique,

une atteinte le plus souvent marquée de l'état général,

des douleurs osseuses diffuses, persistantes, souvent particulièrement pénibles,

l'existence possible, mais inconstante, d'une splénomégalie modérée.

Les érythroblastes trouvés dans le sang et dans la moelle osseuse appartiennent tous à la lignée érythrocytaire définitive, ils ne sauraient être confondus avec les hématies nucléées spéciales à la maladie de Biermer, décrites par NAEGELI, et auxquelles seules il convient de réserver le terme de mégaloblastes.

II. — Ancienne « anémie pernicieuse cancéreuse » des classiques, cette anémie érythroblastique par carcinomatose métastatique diffuse doit être complètement séparée de la maladie de Biermer.

Le diagnostic en est le plus souvent facile :

Sa constatation chez un cancéreux doit faire rechercher systématiquement l'existence de métastases ostéo-médullaires.

Mais parfois le cancer est latent, il faut alors la distinguer des anémies érythroblastiques primitives (myéloses érythrémiqnes) ou de certaines variétés exceptionnelles d'anémies érythroblastiques symptomatiques, chez l'adulte, d'une ostéosclérose primitive.

III. — Cette réaction érythroblastique ne saurait être interprétée comme traduisant l'effort réparateur du système hématopoïétique envers une cause anémianté, mais doit être considérée comme une altération primitive de l'hématopoïese développée sous l'influence du cancer, qui, lorsqu'elle est intense, devient le facteur principal de l'anémie.

IV. — Si cette réaction myéloïde à prédominance érythroblastique ne constitue pas en général par elle-même une manifestation prépondérante ni réclément exubérante, il est cependant des cas où par sa particulière intensité elle tend à la malignité réalisant à la frontière des hyperplasies primitives et malignes du tissu érythro-poïétique (myéloses érythrémiqnes de DI GUGLIELMO) des états analogues, dans la série rouge, aux états leucémoïdes dans la série blanche.

Ceci nous a amené à rapprocher cette érythroblastose provoquée chez l'homme par le cancer des érythroblastoses obtenues sur le plan expérimental à partir des hydrocarbures polycycliques cancérigènes (Jean BERNARD, DI GAETANI et LANZA) avec lesquelles elle présente des analogies certaines, mai qui, par leur irréversibilité indiscutable, représentent un pas de plus vers la malignité.

V. — Quelques observations d'érythromyélose aiguë survenue chez des cancéreux en dehors de toute carcinomatosé médullaire évidente posent la question de l'existence d'une érythromyélose secondaire d'origine néoplasique : les expériences de PARSONS inciteraient à une telle conception, mais on ne saurait actuellement se prononcer sans réserve, peut-être certains de ces cas relè-

vent-ils d'une carcinomatose médullaire passée inaperçue, peut-être épithélioma glandulaire et érythromyélose relèvent-ils tous deux de l'action sur l'organisme d'un même agent irritatif « cancérigène ».

VI. — On a soulevé diverses hypothèses à propos du mécanisme biochimique de cette érythroblastose cancéreuse et l'étude des érythroblastoses expérimentales suggère en particulier celle d'une sécrétion chimique de la cellule cancéreuse qui pourrait peut-être présenter quelque parenté avec les dérivés benzènanthracéniques cancérigènes, mais ce n'est là qu'une hypothèse de travail.

Vu
Le Doyen :
GORSE.

Vu
Le Président de la Thèse :
SOULA.

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur, président du Conseil de l'Université :
R. DELTHEIL.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — Les anémies cancéreuses. *Nouveau traité de Médecine*, fasc. IX, 1927. Masson.
- Anémies cancéreuses. Tumeurs secondaires de la ⁶moelle osseuse. *Encyclopédie Méd. Chir.* Volume Sang. 1937.
- ASKANAZY. — Uber extrauterine Bildung von Blutzellen in der Leber. *Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch.* Jena., p. 58. 1904.
- BEN RAÏS. — Dyshématopoïese et cancer. Anémie splénique, forme clinique des tumeurs secondaires des os. Thèse de Lyon. 1926.
- BERGER. — Sarcome érythroblastique. *Arch. fr. de Path. gén. et exp.*, p. 49. 1923.
- BERNARD (J.). — Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de goudron. Thèse de Paris. 1936.
- BIZZARI. — Anemia grave leucanemica con reperto di mielosi sub-leucemica subacuta e di carcinoma gastrico. *Hæmatologica*, p. 141. 1920.
- BLUM. — Uber Symptomatische Thrombopenie bei Magencarcinom. *Mediz. Klinik.* T. 2, p. 1160. 1928.
- BRAUN. — Uber osteoplastisches Carcinom der Prostata, zugleich ein Beitrag zur Genese der perniciosen Anömie. *Wien. Med. Wochenschr.*, p. 481. 1896.
- CARNOT, BENARD, BOLTANSKY. — Anémie pernicieuse hémorragique (grosse réaction myéloïde du type métaplastique) au cours d'un ulcère cancérisé de l'estomac. *Paris Méd.*, p. 338, 2 avril 1927.

- CAROLI et LAVERGNE. — Ictère hémolytique aigu par cancer de la moelle secondaire à un cancer gastrique. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, p. 1056, 9 juillet 1937.
- COHEN. — Image sanguine des carcinomatoses métastatiques de la moelle. *Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2, B., p. 5485. 1929.
- COSTE. — Cancer vertébral. Thèse de Paris. 1925.
- DELCOURT. — A propos d'un cas d'anémie érythroblastique par généralisation osseuse d'un cancer du sein. *Bruxelles Méd.*, n° 19, p. 584. 1940.
- DIABELLA. — Leukämieähnliches Blutbild in Anschluss an eine bösartige Geschwulst. *Fol. Haemat.* n° 15, p. 59, 1913.
- DOMINICI. — Sang et moelle osseuse. *Manuel d'histologie pathologique*. Cornil et Ranvier, tome 2, 8^e édition. 1902.
- DUCUING, MILETZKY, MARQUES. — Documentation pour l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse et de l'anémie myélogénétique. *Paris Méd.*, p. 1693. 27 novembre 1937.
- DUNNER. — Anémie pernicieuse et cancer. *Berl. Klin. Woch.*, p. 386. 1921.
- EPSTEIN. — Etude du sang dans le cancer métastatique de la moelle. *Zeitschr. f. Klin. Med.* XXX, p. 121. 1896.
- FAULDS et MACKEY. — Cancer du pancréas avec métastases osseuses et anémie. *Lancet*, 2, p. 1334. Décembre 1927.
- FLEYS. — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac à forme anémique. Thèse de Paris. 1935.
- FLEISCHNER. — La signification de la ponction sternale dans la maladie de Gaucher et dans les métastases de la moelle osseuse. *Munch. Woch.*, n° 50, p. 2051. 1936.
- FRESE. — Uber schwere anemia bei metastatischer Knochencarcinose. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* Bd. LXVIII, p. 387. 1900.
- GAETANI (DE) et LANZA. — Modificazioni emetiche e degli organi ematopoietici nei topi e nei ratti albini trattati con 1.2 benzopirene. *Arch. Ital. Med. Sperim.* Vol. I, n° 1, p. 21. 1937.

GERTOLA. — Erythroleucémie avec érythrémie prédominante au cours d'un cancer gastrique chez une femme. *Haemat.* XVIII, p. 853. 1937.

GUGLIELMO (DI). — Le Erythremie, in Ferrata : « *Le Emopatie* ». T. II. Ediz. Soc. Editr. lib. Milano. 1935.

— Erythrémie aiguë. *Rev. Belge des Scienc. Méd.* T. X, n° 4. p. 200, avril 1938.

HARRINGTON et KENNEDY. — Bone marrow metastases and anemia in gastric cancer. *Lancet.* I, p. 378. 1933.

HARRINGTON et TEACHER. — Case of carcinoma of the stomach with metastases in the bone marrow and a blood picture suggestive of pernicious anemia. *Glasgow Med. Journal*, p. 241. Avril 1910.

HEINRICHSDORF. — Sur les rapports de l'anémie pernicieuse et du cancer. *Fol. Haemat.* T. XIV, p. 359. 1912.

HELMREICH. — Formule sanguine au cours des métastases osseuses néoplasiques. *Deutsch. Med. Woch.*, n° 1, p. 15. 1921.

HENNING. — Die Bedeutung der intravitalen Knochenmarksuntersuchung für die Klinisch. hämatolog. Diagnostik. *Deutsch. Med. Woch.*, 61, p. 1543. 1935.

HERZOG et ROSCHER. — Beiträge zur Pathologie der Thrombopenie. *Virch. Arch.* Band. 233, p. 347. 1921.

HIRSCHFELD. — Über Blutbefunde bei Knochenmarktumoren. *Fortschritte der Med.*, n° 29, Band. XIX, p. 843. 1901.

HOUSTON. — The condition that simulate pernicious anemia. *Brit. Med. Journal*, 2, p. 1257. 1903.

JOLLY. — Traité d'hématologie. 1923.

JORDANS et BARTELS. — Changes of blood in tumors of bone marrow. *Ned. Tijdsch. v. Geneesk.* p. 2150. 1929.

KAST. — Hyper und metaplastische Hämatopoese bei universelle Karcinose. *D. Arch. f. Klin. Med.*, p. 42. 1903.

KUGELMEIER. — Leukämoide Reaktionen bei Karcinom. *Fol. Haemat.*, p. 370. 1935.

KURPUWEIT. — Diagnostic des métastases malignes de la moelle

- osseuse par l'examen du sang. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, p. 552. 1903.
- LABBÉ et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. *Le Sang*, n° 2, p. 113. 1935.
- LABBÉ, BOULIN, JUSTIN-BESANÇON. — Métastases multiples au cours d'un cancer du sein. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, p. 1089. 12 juin 1931.
- LEHNDORFF. — Les érythroblastoses de l'enfance. *Le Sang*, p. 206. 1935.
- LEYDEN et ISRAEL. — *Berliner Klin. Wochenschr.*, p. 231-232. 1890.
- LOEPER, MALLARMÉ, BRAULT. — Erythroblastose cancéreuse. *Presse Méd.*, n° 62, p. 1205. 5 août 1939.
- LUZZATO. — Un cas de cancer gastrique avec anémie par métastases dans la moelle osseuse. *Acc. Med. di Parma*, 28 février 1908.
- MACH. — Myélomes multiples simulant des métastases cancéreuses. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, p. 876, 17 mai 1935.
- MACH et KLAGES. — Anémies cancéreuses myélogènes. *Pr. Méd.*, p. 831. 18 juin 1930.
- MALLARMÉ. — La ponction sternale. Thèse de Paris. 1937.
- MALLET et LEFÈVRE. — Ostéoses cancéreuses métastatiques révélées par le myélogramme et l'ostéogramme. *Bull. et Mém. Soc. Rad. Méd. de France*, p. 523. Juillet 1937.
- MANAI. — Erythémie aiguë. *Arch. Inst. Bioch. Ital.* fasc. IV. 1933.
- MARCORELLES. — Anémie et cancer gastrique. Thèse de Paris. 1910.
- MERKLEN, WOLFF, OBERLING. — Anémie pernicieuse avec réaction hémohistioblastique chez un cancéreux syphilitique. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, p. 1665. 1925.
- MERKLEN, GOUNELLE, WALTER. — Anémie plastique grave avec myélémie et hypoplaquettose secondaire à un envahissement de la moelle osseuse par métastases diffuses d'un épithélioma des voies biliaires intra-hépatiques. *Le Sang*, p. 864. 1937.
- MOCQUOT, HERRENSCHMIDT, WORMS. — Métastases diffuses du squelette chez des malades atteintes du cancer du sein. *Bull. du Cancer*, p. 526. 1933.

- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Springer Ed., p. 659-665. 1931.
- PARMENTIER et CHABROL. — Anémie grave et métastases cancéreuses dans la moelle des os. *Bull. Soc. Med. des Hôp.*, p. 341. 1909.
- PARSONS. — Blood changes in mice bearing experimental Sarcomas. *The Journal of Path. Bacter.* 43. p. 1. 1936.
- PAVIOT et LEVRAT. — Cancer secondaire des organes hématopoïétiques avec myélémie. *Le Sang*, p. 415. 1934.
- PERROT. — Les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires et leurs manifestations hématologiques. Thèse de Paris. 1938.
- PINEY. — Blood changes associated with metastatic tumors of bone. *Brit. Surg.* 11, p. 707. 1923.
- PITTALUGA, LOEPER, LEMAIRE, MALLARMÉ. — Anémie érythroblastique de l'adulte. *Le Sang*. 48. p. 368. 1939-40.
- RAGANEAU. — Syndrôme splénomégalie anémie et myélémie. Thèse de Lyon. 1925.
- RIEUX. — Anémie et cancer. *Revue de médecine*, n° 11. 1920.
- RODELLEC DU PORZIC. — L'érythromyélose aiguë. Thèse de Paris. 1938.
- ROHR et HEGGLIN. — Diagnostic des tumeurs malignes métastatiques de la moelle osseuse. *Deutch. Arch. f. Klin. Med.* 179. p. 61.
- SCHILDKNECHT. — Über hemorrhagische Diathese bei Magencarcinome. *Klin. Wochenschr.*, p. 97. 1939.
- SCHLEIP. — Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. *Zeitschr. f. Klin. Med.* vol. 59, p. 261. 1906.
- STEMPELIN. — Le diagnostic différentiel de l'anémie pernicieuse. *Med. Klin.*, p. 667. 1908.
- STORTI. — Les leucémies expérimentales provoquées. *Le Sang*, n° 5, p. 273. 1940-41.
- TERPLAN et VAUGHAN. — Primary cancer of the stomach with extensive metastases in the bone marrow producing marked intravital erythroblastosis. *Arch. Path.* 18. p. 924. 1934.

- TZANCK et DREYFUS. — *Hématologie du Praticien*, 1939.
- VAN BUCHEM et BOTMAN. — Réticulo-endothéliose et normoblastose.
Ned. Tijds. voor Geneesk., p. 4022, 1939.
- VAN BUCHEM et HENDRIKSEN. — L'image sanguine dans les tumeurs
métastatiques de la moelle et les cas dits de leucanémie.
Ned. Tijds. voor Geneesk. 83. n° 31, p. 3893. 1939.
- VAUGHAN. — Les anémies. 1934.
- WARD. — Cancer avec métastases osseuses : image sanguine. *The
Lancet*, p. 1688. 18 juin 1910.
- WEIL et CLERC. — Splénomégalie chronique avec anémie et myélé-
mie. *Arch. gén. de Méd.*, p. 560. Novembre 1902.
- WOLFER. — in STEMPERLIN (cf. ci-dessus).
- WAUGH. — Anémie hémolytique dans les carcinomatoses de la
moelle osseuse. *Amer. J. of. med. Sciences*, p. 160. 1936.
- ZADEK et SONNENFELD. — Le syndrome clinique et hématologique
des tumeurs osseuses métastatiques. *Klin. Wochenschr.*,
n° 48, p. 2245. 29 novembre 1930.
-